

210 06 SEP 2003

10/548089

PCT/JP2004/002813

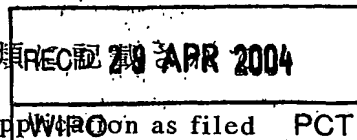
日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

02.4.2004

と v b

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に
ある事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application
with this Office.



出 願 年 月 日
Date of Application: 2003年 3月 6日

出 願 番 号
Application Number: 特願2003-059459
[ST. 10/C]: [JP2003-059459]

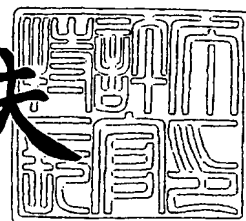
出 願 人
Applicant(s): 小野薬品工業株式会社

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2004年 3月12日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

今 井 康 夫



BEST AVAILABLE COPY

出証番号 出証特2004-3019670

【書類名】 特許願
【整理番号】 AEJP-66
【あて先】 特許庁長官 殿
【国際特許分類】 C07D209/04

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府三島郡島本町桜井3丁目1番1号 小野薬品工業株式会社 水無瀬総合研究所内

【氏名】 岩橋 摩紀

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府三島郡島本町桜井3丁目1番1号 小野薬品工業株式会社 水無瀬総合研究所内

【氏名】 小林 馨

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府三島郡島本町桜井3丁目1番1号 小野薬品工業株式会社 水無瀬総合研究所内

【氏名】 南部 文男

【特許出願人】

【識別番号】 000185983

【住所又は居所】 大阪府大阪市中央区道修町2丁目1番5号

【氏名又は名称】 小野薬品工業株式会社

【代表者】 松本 公一郎

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 029595

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

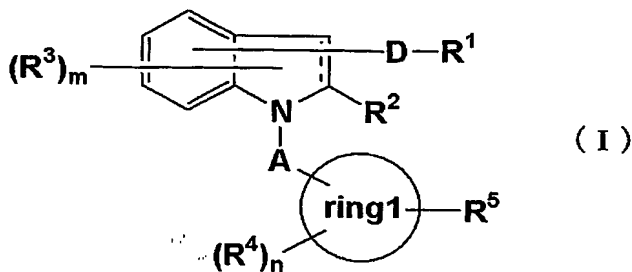
【書類名】 明細書

【発明の名称】 インドール誘導体

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 一般式 (I)

【化 1】



(式中、R¹は

(1) $-\text{COR}^6$ 基、または (2) $-\text{CH}_2\text{OR}^7$ 基を表わし、

R⁶は

(1) 水酸基、(2) C1～6 アルコキシ基、(3) $-\text{NR}^8\text{R}^9$ 基、(4) フェニル基で置換された C1～6 アルコキシ基、または (5) C2～6 アルケニルオキシ基を表わし、

R⁷は

(1) 水素原子、または (2) C2～6 アシル基を表わし、

R⁸およびR⁹はそれぞれ独立して、

(1) 水素原子、(2) C1～6 アルキル基、または (3) $-\text{SO}_2\text{R}^{10}$ 基を表わし、

R¹⁰は

(1) C1～6 アルキル基、(2) 炭素環1、または (3) ヘテロ環1を表わし、

Dは

(1) 単結合、(2) C1～6 アルキレン基、(3) C2～6 アルケニレン基、または (4) $-\text{O}-$ (C1～6 アルキレン) $-\text{基}$ を表わし、

R²は

(1) C1～6 アルキル基、(2) C1～6 アルコキシ基、(3) ハロゲン原子、(4) トリハロメチル基、(5) シアノ基、(6) 水酸基、または (7) 水素原子を

表わし、

R^3 および R^4 はそれぞれ独立して、

(1) 水素原子、(2) $C1 \sim 6$ アルキル基、(3) $C1 \sim 6$ アルコキシ基、(4) $C1 \sim 6$ アルコキシ基で置換された $C1 \sim 6$ アルキル基、(5) ハロゲン原子、(6) ニトロ基、(7) $-NR^{11}R^{12}$ 基、(8) トリハロメチル基、(9) シアノ基、(10) 水酸基、または (11) トリハロメトキシ基を表わし、

R^{11} および R^{12} はそれぞれ独立して、水素原子、または $C1 \sim 6$ アルキル基を表わし、

m は 1 ~ 3 または 4 を表わし、

n は 1 ~ 4 を表わし、

R^5 は R^{5-1} 、 R^{5-2} 、 R^{5-3} 、 R^{5-4} 、 R^{5-5} または R^{5-6} を表わし、

R^{5-1} は

【化 2】



を表わし、

R^{5-2} は (1) 1 ~ 5 個の酸素原子および／または硫黄原子で置き換えられていてもよい $C1 \sim 15$ アルキル基（アルキル基は $C1 \sim 6$ アルコキシ基、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、オキソおよび $-NR^{13}R^{14}$ 基（基中、 R^{13} および R^{14} はそれぞれ独立して水素原子、 $C1 \sim 6$ アルキル基、 $C2 \sim 6$ アルケニル基、フェニル基、ベンゾイル基、ナフチル基、 $C1 \sim 6$ アルキル基によって置換されたフェニル基、またはフェニル基もしくはシアノ基によって置換された $C1 \sim 6$ アルキル基を表わす。）から選択される 1 ~ 12 個の基で置換されてもよい）、(2) 1 ~ 5 個の酸素原子および／または硫黄原子で置き換えられていてもよい $C2 \sim 15$ アルケニル基（アルケニル基は $C1 \sim 6$ アルコキシ基、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、オキソおよび $-NR^{13}R^{14}$ 基（基中、 R^{13} および R^{14} は前記と同じ意味を表わす。）から選択される 1 ~ 12 個の基で置換されてもよい）、または (3) 1 ~ 5 個の酸素原子および／または硫黄原子で

置き換えられていてもよい C 2 ~ 1 5 アルキニル基（アルキニル基は C 1 ~ 6 アルコキシ基、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、オキソおよび -NR¹³R¹⁴ 基（基中、R¹³ および R¹⁴ は前記と同じ意味を表わす。）から選択される 1 ~ 1 2 個の基で置換されてもよい）を表わし（但し、後記 R 5 - 3、および R 5 - 5 が表わす基を除く）、

R 5 - 3 は (1) C 1 ~ 6 アルコキシ基で置換された C 1 ~ 6 アルキル基、または (2) C 1 ~ 6 アルコキシ基で置換された C 1 ~ 6 アルコキシ基を表わし、

R 5 - 4 は (1) 必ず 1 つの窒素原子で置き換えられ、さらに 1 ~ 4 個の窒素原子、酸素原子および／または硫黄原子で置き換えられていてもよい C 1 ~ 1 5 アルキル基（アルキル基は C 1 ~ 6 アルコキシ基、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、オキソおよび -NR¹⁵R¹⁶ 基（基中、R¹⁵ および R¹⁶ はそれぞれ独立して水素原子、C 1 ~ 6 アルキル基、C 2 ~ 6 アルケニル基、フェニル基、ベンゾイル基、ナフチル基、C 1 ~ 6 アルキル基によって置換されたフェニル基、またはフェニル基もしくはシアノ基によって置換された C 1 ~ 6 アルキル基を表わす。）から選択される 1 ~ 1 2 個の基で置換されてもよく、置き換えられる窒素原子は (a) C 1 ~ 6 アルキル基、(b) C 1 ~ 6 アルコキシ基で置換された C 1 ~ 6 アルキル基、(c) 炭素環 4、(d) ヘテロ環 4、(e) 炭素環 4 で置換された C 1 ~ 6 アルキル基、または (f) ヘテロ環 4 で置換された C 1 ~ 6 アルキル基によって置換されてもよい）、(2) 必ず 1 つの窒素原子で置き換えられ、さらに 1 ~ 4 個の窒素原子、酸素原子および／または硫黄原子で置き換えられていてもよい C 2 ~ 1 5 アルケニル基（アルキル基は C 1 ~ 6 アルコキシ基、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、オキソおよび -NR¹⁵R¹⁶ 基（基中、R¹⁵ および R¹⁶ は前記と同じ意味を表わす。）から選択される 1 ~ 1 2 個の基で置換されてもよく、置き換えられる窒素原子は (a) C 1 ~ 6 アルキル基、(b) C 1 ~ 6 アルコキシ基で置換された C 1 ~ 6 アルキル基、(c) 炭素環 4、(d) ヘテロ環 4、(e) 炭素環 4 で置換された C 1 ~ 6 アルキル基、または (f) ヘテロ環 4 で置換された C 1 ~ 6 アルキル基によって置換されてもよい）、または (3) 必ず 1 つの窒素原子で置き換えられ、さらに 1 ~ 4 個の窒素原子、酸素原子および／または硫黄原子で置き換えられていてもよい C 2 ~ 1 5 アルキ

ニル基（アルキニル基はC 1～6 アルコキシ基、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、オキソおよび—NR¹⁵R¹⁶基（基中、R¹⁵およびR¹⁶は前記と同じ意味を表わす。）から選択される1～12個の基で置換されてもよく、置き換えられる窒素原子は（a）C 1～6 アルキル基、（b）C 1～6 アルコキシ基で置換されたC 1～6 アルキル基、（c）炭素環4、（d）ヘテロ環4、（e）炭素環4で置換されたC 1～6 アルキル基、または（f）ヘテロ環4で置換されたC 1～6 アルキル基によって置換されてもよい）を表わし、

R⁵⁻⁵は（1）C 1～15 アルキル基、（2）C 1～15 アルコキシ基、（3）カルボキシル基、（4）C 1～4 アルコキシカルボニル基、（5）トリハロメチル基、または（6）C 1～4 アルキルチオ基を表わし、

R⁵⁻⁶は（1）ハロゲン原子、（2）アミノ基、（3）ニトロ基、（4）シアノ基、または（5）水酸基を表わし、

GはG¹またはG²を表わし、

G¹は（1）単結合、（2）1～2個の酸素原子および／または硫黄原子で置き換えられてもよいC 1～6 アルキレン基（アルキレン基は水酸基、またはC 1～4 アルコキシ基で置換されてもよい）、（3）1～2個の酸素原子および／または硫黄原子で置き換えられてもよいC 2～6 アルケニレン基（アルケニレン基は水酸基、またはC 1～4 アルコキシ基で置換されてもよい）、（4）—CONR¹⁷—基、（5）—NR¹⁸CO—基、（6）—SO₂NR¹⁹—基、（7）—NR²⁰SO₂—基、または（8）—N=N—基を表わし、

G²は（1）必ず1つの窒素原子で置き換えられ、さらに1～2個の窒素原子、酸素原子および／または硫黄原子で置き換えられてもよいC 1～6 アルキレン基（アルキレン基は水酸基、またはC 1～4 アルコキシ基で置き換えられて置換されてもよく、置き換えられる窒素原子は（a）C 1～6 アルキル基、（b）C 1～6 アルコキシ基で置換されたC 1～6 アルキル基、（c）炭素環5、（d）ヘテロ環5、（e）炭素環5で置換されたC 1～6 アルキル基、または（f）ヘテロ環5で置換されたC 1～6 アルキル基によって置換されてもよい）、または（2）必ず1つの窒素原子で置き換えられ、さらに1～2個の窒素原子、酸素原子および／または硫黄原子で置き換えられてもよいC 2～6 アルケニレン基（アル

ケニレン基は水酸基、またはC 1～4アルコキシ基で置換されてもよく、置き換えられる窒素原子は (a) C 1～6アルキル基、(b) C 1～6アルコキシ基で置換されたC 1～6アルキル基、(c) 炭素環5、(d) ヘテロ環5、(e) 炭素環5で置換されたC 1～6アルキル基、または(f) ヘテロ環5で置換されたC 1～6アルキル基によって置換されてもよい) を表わし、
R 17、R 18、R 19 および R 20 はそれぞれ独立して、水素原子、またはC 1～6アルキル基を表わし、

【化3】

ring1

は (1) 炭素環2、または (2) ヘテロ環2を表わし、

【化4】

ring2

は (1) 炭素環3、または (2) ヘテロ環3を表わし、

炭素環1、炭素環2、炭素環3、炭素環4、および炭素環5はそれぞれ独立して、

一部または全部が飽和されていてもよいC 3～15の単環、二環または三環式炭素環アリールを表わし、

ヘテロ環1、ヘテロ環2、ヘテロ環3、ヘテロ環4、およびヘテロ環5はそれぞれ独立して、

酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される1～5個のヘテロ原子を含む、一部または全部が飽和されていてもよい3～15員の単環、二環または三環式ヘテロ環アリールを表わし、

炭素環1、炭素環2、炭素環3、炭素環4、炭素環5、ヘテロ環1、ヘテロ環2、ヘテロ環3、ヘテロ環4、およびヘテロ環5はそれぞれ独立して、

(1) C 1～6アルキル基、(2) C 1～10アルコキシ基、(3) C 1～6アルコキシ基で置換されたC 1～6アルキル基、(4) ハロゲン原子、(5) 水酸基、(6) トリハロメチル基、(7) ニトロ基、(8) $-NR^{21}R^{22}$ 基、(9) フェ

ニル基、(10) フェノキシ基、(11) オキソ基、(12) C2～6 アシル基、(13) シアノ基、および(14) $-SO_2R^{23}$ 基から選択される1～5個の基で置換されてもよく、

R^{21} および R^{22} はそれぞれ独立して、水素原子、またはC1～6 アルキル基を表わし、

R^{23} はC1～6 アルキル基を表わし、

Aは(1) カルボニル基、(2) $-S(O)_p$ 基、(3) G_1 、または(4) G_2 を表わし、

pは0～2を表わし、

【化5】

は(1) 一重結合、または(2) 二重結合を表わす。

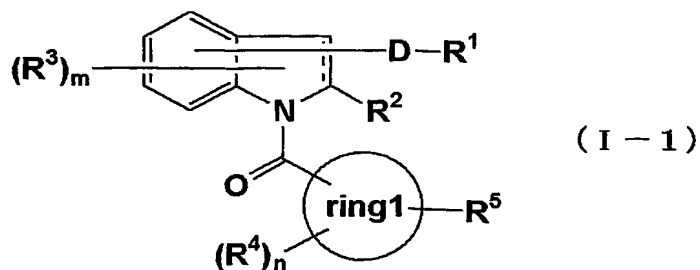
ただし、以下に示す化合物を除く；

- 1) 2-(1-(4-ベンジルオキシベンゾイル)-2-メチル-5-メトキシインドール-3-イル) 酢酸・メチルエステル、
- 2) 2-(1-(4-フェニルベンゾイル)-2-メチル-5-メトキシインドール-3-イル) 酢酸・メチルエステル。

で示されるインドール誘導体化合物、またはそれらの薬学的に許容される塩。

【請求項2】 一般式 (I-1)

【化6】

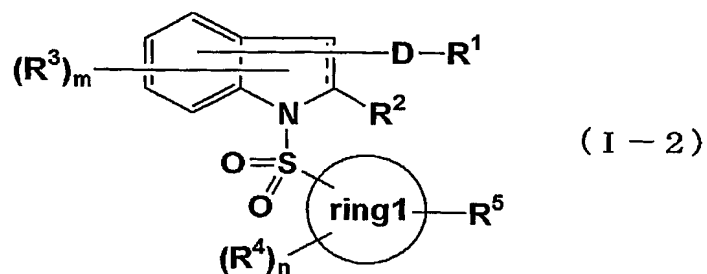


(式中、すべての記号は請求項1と同じ意味を表わす。)

で示される請求項1記載の化合物。

【請求項3】 一般式 (I-2)

【化7】

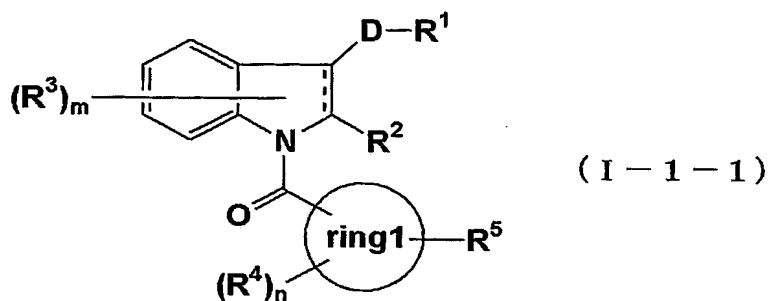


(式中、すべての記号は請求項1と同じ意味を表わす。)

で示される請求項1記載の化合物。

【請求項4】 一般式 (I-1-1)

【化8】

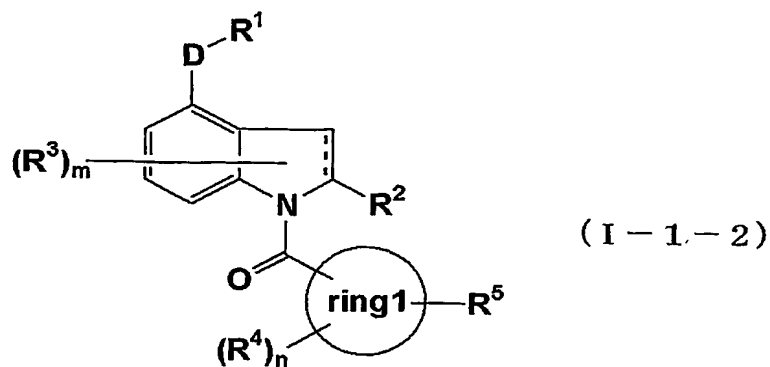


(式中、すべての記号は請求項1と同じ意味を表わす。)

で示される請求項2記載の化合物。

【請求項5】 一般式 (I-1-2)

【化9】



(式中、すべての記号は請求項1と同じ意味を表わす。)

で示される請求項2記載の化合物。

【請求項 6】 一般式 (I-1-1) で示される化合物のうち、 R^2 が (1) C1~6 アルキル基、(2) C1~6 アルコキシ基、(3) ハロゲン原子、(4) トリハロメチル基、(5) シアノ基、または (6) 水酸基である請求項 4 記載の化合物。

【請求項 7】 一般式 (I-1-1) で示される化合物のうち、 R^2 が水素原子である請求項 4 記載の化合物。

【請求項 8】

【化 10】

ring1

がベンゼン環である請求項 6 記載の化合物。

【請求項 9】 R^5 が R^{5-1} (但し、G は G^2 を表わす) である請求項 8 記載の化合物。

【請求項 10】 R^5 が R^{5-2} である請求項 8 記載の化合物。

【請求項 11】 R^5 が R^{5-4} である請求項 8 記載の化合物。

【請求項 12】 R^5 が R^{5-1} (但し、G は G^1 を表わす)、または R^{5-3} である請求項 8 記載の化合物。

【請求項 13】

【化 11】

ring1

が炭素環 2 (但しベンゼン環を除く) を表わし、 R^5 が R^{5-1} 、 R^{5-2} 、 R^{5-3} 、または R^{5-4} である請求項 6 記載の化合物。

【請求項 14】

【化 12】

ring1

がヘテロ環 2 を表わし、 R^5 が R^{5-1} 、 R^{5-2} 、 R^{5-3} 、または R^{5-4} である請求項 6 記載の化合物。

【請求項 15】 請求項 1 記載の化合物、2-（1-（4-ベンジルオキシベンゾイル）-2-メチル-5-メトキシインドール-3-イル）酢酸・メチルエステル、または2-（1-（4-フェニルベンゾイル）-2-メチル-5-メトキシインドール-3-イル）酢酸・メチルエステル、またはそれらの薬学的に許容される塩を有効成分として含有する CRTH2 受容体拮抗剤。

【請求項 16】 請求項 2 記載の化合物を有効成分として含有する、請求項 15 記載の CRTH2 受容体拮抗剤。

【請求項 17】 請求項 4 記載の化合物を有効成分として含有する、請求項 15 乃至 16 記載の CRTH2 受容体拮抗剤。

【請求項 18】 請求項 6 記載の化合物を有効成分として含有する、請求項 15 乃至 17 記載の CRTH2 受容体拮抗剤。

【請求項 19】 請求項 8 記載の化合物を有効成分として含有する、請求項 15 乃至 18 記載の CRTH2 受容体拮抗剤。

【請求項 20】 請求項 13 記載の化合物を有効成分として含有する、請求項 15 乃至 19 記載の CRTH2 受容体拮抗剤。

【請求項 21】 請求項 14 記載の化合物を有効成分として含有する、請求項 15 乃至 20 記載の CRTH2 受容体拮抗剤。

【請求項 22】 請求項 1 記載の化合物、2-（1-（4-ベンジルオキシベンゾイル）-2-メチル-5-メトキシインドール-3-イル）酢酸・メチルエステル、または2-（1-（4-フェニルベンゾイル）-2-メチル-5-メトキシインドール-3-イル）酢酸・メチルエステル、またはそれらの薬学的に許容される塩を有効成分として含有する DP 受容体拮抗剤。

【請求項 23】 請求項 9 記載の化合物を有効成分として含有する、請求項 22 記載の DP 受容体拮抗剤。

【請求項 24】 請求項 10 記載の化合物を有効成分として含有する、請求項 22 記載の DP 受容体拮抗剤。

【請求項 25】 請求項 11 記載の化合物を有効成分として含有する、請求項 22 記載の DP 受容体拮抗剤。

【請求項 26】 請求項 13 記載の化合物を有効成分として含有する、請求項

22 記載の DP 受容体拮抗剤。

【請求項 27】 請求項 14 記載の化合物を有効成分として含有する、請求項 22 記載の DP 受容体拮抗剤。

【請求項 28】 CRTH2 受容体拮抗剤と、DP 受容体拮抗剤、抗ヒスタミン剤、メディエーター遊離抑制薬、トロンボキサン合成酵素阻害剤、トロンボキサン A2 受容体拮抗剤、ロイコトリエン受容体拮抗剤、ステロイド剤、 α アドレナリン受容体刺激薬、キサンチン誘導体、抗コリン薬、および一酸化窒素合成酵素阻害剤から選ばれる少なくとも 1 種以上とを組み合わせる医薬。

【請求項 29】 CRTH2 受容体拮抗剤が請求項 1 記載の化合物である、請求項 28 記載の医薬。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、インドール誘導体に関する。

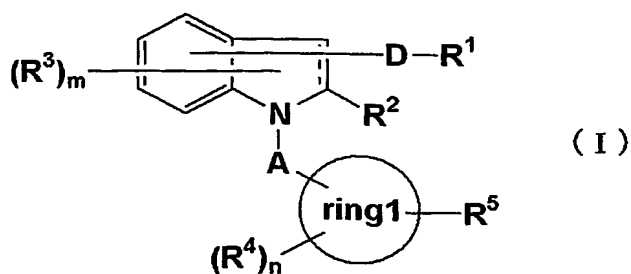
【0002】

さらに詳しく言えば、本発明は

(1) 一般式 (I)

【0003】

【化 13】



【0004】

(式中、すべての記号は後記と同じ意味を表わす。) で示されるインドール誘導体、またはそれらの薬学的に許容される塩、

(2) それらの製造方法、および

(3) それらを有効成分として含有する薬剤に関する。

【0005】

【発明の背景】

プロスタグランジンD₂（以下、PGD₂と略記する。）は、アラキドン酸カスケードの中の代謝産物として知られており、アレルギー疾患、例えばアレルギー性鼻炎、気管支喘息、アレルギー性結膜炎などに関与する化学伝達物質のひとつと考えられている。PGD₂は肥満細胞、マクロファージ、Th2細胞などから産生・遊離され、遊離されたPGD₂は気管支収縮、血管透過性亢進、血管拡張または収縮、粘液分泌促進、血小板凝集阻害作用、好酸球、好塩基球やリンパ球の走化作用、リンパ球からのサイトカイン産生増強作用を示す。PGD₂はインビボ（*in vivo*）においても気道収縮や鼻閉症状を誘起することが報告されており、全身性マストサイトーシス（肥満細胞症）患者、アレルギー性鼻炎患者、気管支喘息患者、アトピー性皮膚炎患者、蕁麻疹患者などの病態局所でPGD₂濃度の増加が認められている（N. Engl. J. Med., 303, 1400-4（1980）、Am. Rev. Respir. Dis., 128, 597-602（1983）、J. Allergy Clin. Immunol., 88, 33-42（1991）、Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 113, 179-83（1987）、J. Allergy Clin. Immunol., 82, 869-77（1988）、J. Immunol., 146, 671-6（1991）、J. Allergy Clin. Immunol., 83, 905-12（1989）、N. Engl. J. Med., 315, 800-4（1986）、Am. Rev. Respir. Dis., 142, 126-32（1990）、J. Allergy Clin. Immunol., 87, 540-8（1991）、J. Allergy Clin. Immunol., 78, 458-61（1986））。また、PGD₂は神経活動、特に睡眠、体温調節、ホルモン分泌、疼痛に関与しているとされている。さらに、血小板凝集、グリコーゲン代謝、眼圧調整などにも関与しているとの報告もある。

【0006】

PGD₂は、その受容体のひとつであるchemoattractant receptor-homologous molecule expressed on Th2 cells（CRTH2）に結合し、その作用を発揮する。CRTH2受容体拮抗剤は、その受容体に結合し、PGD₂の作用を抑制する働きを有する。そのため、アレルギー性疾患（例えば、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎、アトピー性皮膚炎、気管支喘息、食物アレルギーなど）、全身性肥満細胞症、全身性肥満細胞活性化障害、アナフィラキシーショック、気道

収縮、蕁麻疹、湿疹、にきび、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症、副鼻腔炎、偏頭痛、鼻茸、過敏性血管炎、好酸球増多症、接触性皮膚炎、痒みを伴う疾患（例えば、アトピー性皮膚炎、蕁麻疹、アレルギー性結膜炎、アレルギー性鼻炎、接触性皮膚炎など）、痒みに伴う行動（引っかき行動、殴打など）により二次的に発生する疾患（例えば、白内障、網膜剥離、炎症、感染、睡眠障害など）、炎症、慢性閉塞性肺疾患、虚血再灌流障害、脳血管障害、自己免疫疾患、脳外傷、肝傷害、移植片拒絶、慢性関節リウマチ、胸膜炎、変形性関節症、クローン病、潰瘍性大腸炎、過敏性腸症候群等の疾患の予防および／または治療に有用であると考えられている。また、睡眠、血小板凝集にも関わっており、これらの疾患にも有用であると考えられる。

【0007】

PGD₂は、CRTH2受容体に加えてプロスタノイドDP受容体（DP受容体）にも結合し、種々の生物活性を示すことが知られている。PGD₂はDPおよびCRTH2の両受容体に対する生体内リガンドであることから、CRTH2受容体拮抗剤はDP受容体にも結合し、その作用に拮抗することでPGD₂による媒介される種々のアレルギー性反応（疾患）や炎症性反応（疾患）の予防および／または治療に有用であることが期待される。前記の疾患として、例えばアレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎、アトピー性皮膚炎、気管支喘息、食物アレルギーなど、全身性肥満細胞症、全身性肥満細胞活性化障害、アナフィラキシーショック、気道収縮、蕁麻疹、湿疹、にきび、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症、副鼻腔炎、偏頭痛、鼻茸、過敏性血管炎、好酸球増多症、接触性皮膚炎、痒みを伴う疾患（例えば、アトピー性皮膚炎、蕁麻疹、アレルギー性結膜炎、アレルギー性鼻炎、接触性皮膚炎など）、痒みに伴う行動（引っかき行動、殴打など）により二次的に発生する疾患（例えば、白内障、網膜剥離、炎症、感染、睡眠障害など）、炎症、慢性閉塞性肺疾患、虚血再灌流障害、脳血管障害、自己免疫疾患、脳外傷、肝傷害、移植片拒絶、慢性関節リウマチ、胸膜炎、変形性関節症、クローン病、潰瘍性大腸炎、過敏性腸症候群などが挙げられる。

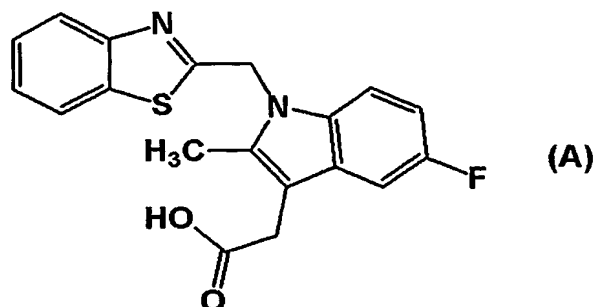
【0008】

【従来技術】

C R T H 2 受容体拮抗活性を有する化合物として、以下の式 (A) で示される化合物が開示されているにすぎない (特許文献 1 参照。)

【0009】

【化 1 4】

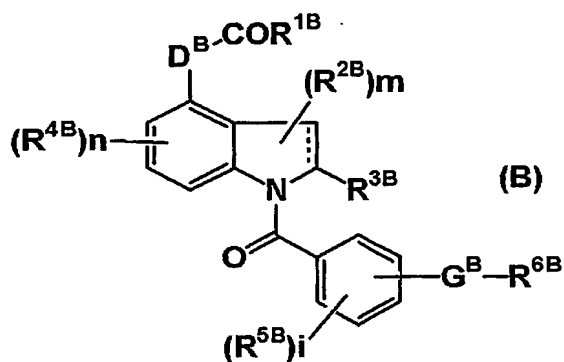


【0010】

また、D P 受容体拮抗活性を有する化合物として、例えば一般式 (B)

【0011】

【化 1 5】



【0012】

(式中、 R^1B はヒドロキシを表わし、 R^2B は水素原子、C 1 ~ 6 アルキルを表わし、 R^3B は水素原子、C 1 ~ 6 アルキルを表わし、 R^4B および R^5B は各々独立して、水素原子、C 1 ~ 6 アルキル、C 1 ~ 6 アルコキシ、ハロゲン原子、トリハロメチルを表わし、 D^{B} は単結合、C 1 ~ 6 アルキレンを表わし、 $-\text{G}^{\text{B}}-\text{R}^6\text{B}$ は、1) G^{B} が1 ~ 2 個の酸素原子および/または硫黄原子で置き換えられていてもよいC 1 ~ 6 アルキレン、1 ~ 2 個の酸素原子および/または硫黄原子で置き換えられていてもよいC 2 ~ 6 アルケニレンを表わし、 R^6B がC 3 ~ 1 5 の飽和もしくは不飽和の炭素環、または1 ~ 5 個の窒素原子、硫黄原

子および／または酸素原子を含有している4～15員のヘテロ環を表わすか、または、2) GとR⁶Bが一緒になって、1～5個の酸素原子および／または硫黄原子で置き換えられていてもよいC¹～15アルキルを表わす。)

で示されるインドール誘導体またはその非毒性塩が開示されている(基の説明は必要な部分を抜粋した。)(特許文献2参照。)

【0013】

さらに、例えば2-(1-(4-ベンジルオキシベンゾイル)-2-メチルー5-メトキシインドール-3-イル)酢酸・メチルエステル、2-(1-(4-フェニルベンゾイル)-2-メチルー5-メトキシインドール-3-イル)酢酸・メチルエステル等が抗炎症薬の合成中間体として開示されているが、CRTH₂受容体に対する作用については全く記載されていない(例えば、特許文献3参照。)

【0014】

【特許文献1】

特開2002-98702号公報(第29頁、第15図)

【特許文献2】

国際公開第01/66520号パンフレット(第3頁)

【特許文献3】

英国特許第997638号明細書(第15頁)

【解決しようとする課題】

プロスタグランジン受容体には、サブタイプを含め多くの受容体が存在しており、その薬理作用も、それぞれ異なった作用を有している。そこで、PGD₂受容体、すなわちCRTH₂受容体および／またはDP受容体に対して特異的に結合し、PGD₂受容体以外のプロスタグランジン受容体に対し、結合が弱い新規な化合物を見出すことができれば、他の作用を発現しないため、副作用の少ない薬剤となる可能性があり、このような薬剤を見出すことが必要とされている。

【0015】

【課題を解決するための手段】

本発明者らは、PGD₂受容体に特異的に結合し、拮抗する化合物を見出すべ

く、鋭意研究した結果、一般式 (I) で示されるインドール誘導体がこの課題を達成することを見出し、本発明を完成した。

【0016】

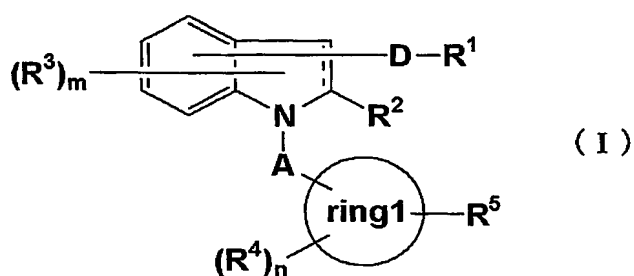
【発明の開示】

本発明は、

(1) 一般式 (I)

【0017】

【化16】



【0018】

(式中、R¹は

(1) -COR⁶基、または (2) -CH₂OR⁷基を表わし、

R⁶は

(1) 水酸基、(2) C1～6アルコキシ基、(3) -NR⁸R⁹基、(4) フェニル基で置換されたC1～6アルコキシ基、または (5) C2～6アルケニルオキシ基を表わし、

R⁷は

(1) 水素原子、または (2) C2～6アシル基を表わし、

R⁸およびR⁹はそれぞれ独立して、

(1) 水素原子、(2) C1～6アルキル基、または (3) -SO₂R¹⁰基を表わし、

R¹⁰は

(1) C1～6アルキル基、(2) 炭素環1、または (3) ヘテロ環1を表わし、

Dは

(1) 単結合、(2) C1～6アルキレン基、(3) C2～6アルケニレン基、ま

たは (4) $-O-$ (C 1 ~ 6 アルキレン) 基を表わし、

R 2 は

(1) C 1 ~ 6 アルキル基、(2) C 1 ~ 6 アルコキシ基、(3) ハロゲン原子、
(4) トリハロメチル基、(5) シアノ基、(6) 水酸基、または (7) 水素原子を
表わし、

R 3 および R 4 はそれぞれ独立して、

(1) 水素原子、(2) C 1 ~ 6 アルキル基、(3) C 1 ~ 6 アルコキシ基、(4)
C 1 ~ 6 アルコキシ基で置換された C 1 ~ 6 アルキル基、(5) ハロゲン原子、
(6) ニトロ基、(7) $-NR^{11}R^{12}$ 基、(8) トリハロメチル基、(9) シア
ノ基、(10) 水酸基、または (11) トリハロメトキシ基を表わし、

R 11 および R 12 はそれぞれ独立して、水素原子、または C 1 ~ 6 アルキル基
を表わし、

m は 1 ~ 3 または 4 を表わし、

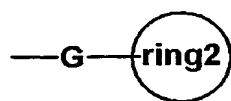
n は 1 ~ 4 を表わし、

R 5 は R 5-1、R 5-2、R 5-3、R 5-4、R 5-5 または R 5-6 を表
わし、

R 5-1 は

【0019】

【化17】



【0020】

を表わし、

R 5-2 は (1) 1 ~ 5 個の酸素原子および／または硫黄原子で置き換えられて
いてもよい C 1 ~ 15 アルキル基 (アルキル基は C 1 ~ 6 アルコキシ基、ハロゲ
ン原子、水酸基、シアノ基、オキソおよび $-NR^{13}R^{14}$ 基 (基中、R 13 お
よび R 14 はそれぞれ独立して水素原子、C 1 ~ 6 アルキル基、C 2 ~ 6 アルケ
ニル基、フェニル基、ベンゾイル基、ナフチル基、C 1 ~ 6 アルキル基によって
置換されたフェニル基、またはフェニル基もしくはシアノ基によって置換された

C1～6アルキル基を表わす。)から選択される1～12個の基で置換されてもよい)、(2)1～5個の酸素原子および/または硫黄原子で置き換えられていてもよいC2～15アルケニル基(アルケニル基はC1～6アルコキシ基、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、オキソおよび-NR¹³R¹⁴基(基中、R¹³およびR¹⁴は前記と同じ意味を表わす。)から選択される1～12個の基で置換されてもよい)、または(3)1～5個の酸素原子および/または硫黄原子で置き換えられていてもよいC2～15アルキニル基(アルキニル基はC1～6アルコキシ基、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、オキソおよび-NR¹³R¹⁴基(基中、R¹³およびR¹⁴は前記と同じ意味を表わす。)から選択される1～12個の基で置換されてもよい)を表わし(但し、後記R⁵⁻³、およびR⁵⁻⁵が表わす基を除く)、

R⁵⁻³は(1)C1～6アルコキシ基で置換されたC1～6アルキル基、または(2)C1～6アルコキシ基で置換されたC1～6アルコキシ基を表わし、

R⁵⁻⁴は(1)必ず1つの窒素原子で置き換えられ、さらに1～4個の窒素原子、酸素原子および/または硫黄原子で置き換えられていてもよいC1～15アルキル基(アルキル基はC1～6アルコキシ基、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、オキソおよび-NR¹⁵R¹⁶基(基中、R¹⁵およびR¹⁶はそれぞれ独立して水素原子、C1～6アルキル基、C2～6アルケニル基、フェニル基、ベンゾイル基、ナフチル基、C1～6アルキル基によって置換されたフェニル基、またはフェニル基もしくはシアノ基によって置換されたC1～6アルキル基を表わす。)から選択される1～12個の基で置換されてもよく、置き換えられる窒素原子は(a)C1～6アルキル基、(b)C1～6アルコキシ基で置換されたC1～6アルキル基、(c)炭素環4、(d)ヘテロ環4、(e)炭素環4で置換されたC1～6アルキル基、または(f)ヘテロ環4で置換されたC1～6アルキル基によって置換されてもよい)、(2)必ず1つの窒素原子で置き換えられ、さらに1～4個の窒素原子、酸素原子および/または硫黄原子で置き換えられていてもよいC2～15アルケニル基(アルキル基はC1～6アルコキシ基、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、オキソおよび-NR¹⁵R¹⁶基(基中、R¹⁵およびR¹⁶は前記と同じ意味を表わす。)から選択される1～12個の基

で置換されてもよく、置き換えられる窒素原子は (a) C 1 ~ 6 アルキル基、(b) C 1 ~ 6 アルコキシ基で置換された C 1 ~ 6 アルキル基、(c) 炭素環 4、(d) ヘテロ環 4、(e) 炭素環 4 で置換された C 1 ~ 6 アルキル基、または (f) ヘテロ環 4 で置換された C 1 ~ 6 アルキル基によって置換されてもよい)、または (3) 必ず 1 つの窒素原子で置き換えられ、さらに 1 ~ 4 個の窒素原子、酸素原子および/または硫黄原子で置き換えられていてもよい C 2 ~ 15 アルキニル基 (アルキニル基は C 1 ~ 6 アルコキシ基、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、オキソおよび $-NR^{15}R^{16}$ 基 (基中、 R^{15} および R^{16} は前記と同じ意味を表わす。)) から選択される 1 ~ 12 個の基で置換されてもよく、置き換えられる窒素原子は (a) C 1 ~ 6 アルキル基、(b) C 1 ~ 6 アルコキシ基で置換された C 1 ~ 6 アルキル基、(c) 炭素環 4、(d) ヘテロ環 4、(e) 炭素環 4 で置換された C 1 ~ 6 アルキル基、または (f) ヘテロ環 4 で置換された C 1 ~ 6 アルキル基によって置換されてもよい) を表わし、

R^{5-5} は (1) C 1 ~ 15 アルキル基、(2) C 1 ~ 15 アルコキシ基、(3) カルボキシル基、(4) C 1 ~ 4 アルコキシカルボニル基、(5) トリハロメチル基、または (6) C 1 ~ 4 アルキルチオ基を表わし、

R^{5-6} は (1) ハロゲン原子、(2) アミノ基、(3) ニトロ基、(4) シアノ基、または (5) 水酸基を表わし、

G は G^1 または G^2 を表わし、

G^1 は (1) 単結合、(2) 1 ~ 2 個の酸素原子および/または硫黄原子で置き換えられてもよい C 1 ~ 6 アルキレン基 (アルキレン基は水酸基、または C 1 ~ 4 アルコキシ基で置換されてもよい)、(3) 1 ~ 2 個の酸素原子および/または硫黄原子で置き換えられてもよい C 2 ~ 6 アルケニレン基 (アルケニレン基は水酸基、または C 1 ~ 4 アルコキシ基で置換されてもよい)、(4) $-CONR^{17}$ 基、(5) $-NR^{18}CO-$ 基、(6) $-SO_2NR^{19}-$ 基、(7) $-NR^{20}SO_2-$ 基、または (8) $-N=N-$ 基を表わし、

G^2 は (1) 必ず 1 つの窒素原子で置き換えられ、さらに 1 ~ 2 個の窒素原子、酸素原子および/または硫黄原子で置き換えられてもよい C 1 ~ 6 アルキレン基 (アルキレン基は水酸基、または C 1 ~ 4 アルコキシ基で置き換えられて置換さ

れてもよく、置き換えられる窒素原子は (a) C1～6 アルキル基、(b) C1～6 アルコキシ基で置換された C1～6 アルキル基、(c) 炭素環5、(d) ヘテロ環5、(e) 炭素環5 で置換された C1～6 アルキル基、または (f) ヘテロ環5 で置換された C1～6 アルキル基によって置換されてもよい)、または (2) 必ず1つの窒素原子で置き換えられ、さらに1～2個の窒素原子、酸素原子 および/または硫黄原子で置き換えられてもよい C2～6 アルケニレン基 (アルケニレン基は水酸基、または C1～4 アルコキシ基で置換されてもよく、置き換えられる窒素原子は (a) C1～6 アルキル基、(b) C1～6 アルコキシ基で置換された C1～6 アルキル基、(c) 炭素環5、(d) ヘテロ環5、(e) 炭素環5 で置換された C1～6 アルキル基、または (f) ヘテロ環5 で置換された C1～6 アルキル基によって置換されてもよい) を表わし、R17、R18、R19 および R20 はそれぞれ独立して、水素原子、または C1～6 アルキル基を表わし、

【0021】

【化18】

ring1

【0022】

は (1) 炭素環2、または (2) ヘテロ環2 を表わし、

【0023】

【化19】

ring2

【0024】

は (1) 炭素環3、または (2) ヘテロ環3 を表わし、

炭素環1、炭素環2、炭素環3、炭素環4、および炭素環5 はそれぞれ独立して、

一部または全部が飽和されていてもよい C3～15 の単環、二環または三環式炭素環アリールを表わし、

ヘテロ環 1、ヘテロ環 2、ヘテロ環 3、ヘテロ環 4、およびヘテロ環 5 はそれぞれ独立して、

酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される 1～5 個のヘテロ原子を含む、一部または全部が飽和されていてもよい 3～15 員の単環、二環または三環式ヘテロ環アリアルを表わし、

炭素環 1、炭素環 2、炭素環 3、炭素環 4、炭素環 5、ヘテロ環 1、ヘテロ環 2、ヘテロ環 3、ヘテロ環 4、およびヘテロ環 5 はそれぞれ独立して、

(1) C 1～6 アルキル基、(2) C 1～10 アルコキシ基、(3) C 1～6 アルコキシ基で置換された C 1～6 アルキル基、(4) ハロゲン原子、(5) 水酸基、(6) トリハロメチル基、(7) ニトロ基、(8) $-NR^{21}R^{22}$ 基、(9) フェニル基、(10) フェノキシ基、(11) オキソ基、(12) C 2～6 アシル基、(13) シアノ基、および (14) $-SO_2R^{23}$ 基から選択される 1～5 個の基で置換されてもよく、

R^{21} および R^{22} はそれぞれ独立して、水素原子、または C 1～6 アルキル基を表わし、

R^{23} は C 1～6 アルキル基を表わし、

A は (1) カルボニル基、(2) $-S(O)_p-$ 基、(3) G_1 、または (4) G_2 を表わし、

p は 0～2 を表わし、

【0025】

【化 20】

=====

【0026】

は (1) 一重結合、または (2) 二重結合を表わす。

ただし、以下に示す化合物を除く；

1) 2- (1- (4-ベンジルオキシベンゾイル) -2-メチル-5-メトキシインドール-3-イル) 酢酸・メチルエステル、

2) 2- (1- (4-フェニルベンゾイル) -2-メチル-5-メトキシインドール-3-イル) 酢酸・メチルエステル。)

で示されるインドール誘導体化合物、またはそれらの薬学的に許容される塩、

(2) それらの製造方法、および

(3) それらを有効成分として含有する薬剤に関する。

【0027】

本明細書中、C1～4アルキル基としては、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル等の炭素数1ないし4のアルキル基等が用いられる。

【0028】

本明細書中、C1～6アルキル基としては、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル等の炭素数1ないし6のアルキル基等が用いられる。

【0029】

本明細書中、C1～15アルキル基としては、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシル、ドデシル、トリデシル、テトラデシル、ペンタデシル等の炭素数1ないし15のアルキル基等が用いられる。

【0030】

本明細書中、C2～6アルケニル基としては、例えばビニル、アリル、イソプロペニル、2-メタリル、3-メタリル、3-ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル等の炭素数2ないし6の直鎖状または分枝状のアルケニル基等が用いられる。

【0031】

本明細書中、C2～15アルケニル基としては、例えばビニル、アリル、イソプロペニル、2-メタリル、3-メタリル、3-ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、オクテニル、ノネニル、デセニル、ウンデセニル、ドデセニル、トリデセニル、テトラデセニル、ペンタデセニル等の炭素数2ないし15の直鎖状または分枝状のアルケニル基等が用いられる。

【0032】

本明細書中、C2～15アルキニル基としては、例えばエチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、ヘプチニル、オクチニル、ノニニル、デシニル、ウンデシニル、ドデシニル、トリデシニル、テトラデシニル、ペンタデシニル等の炭素数2ないし15のアルキニル基等が用いられる。

【0033】

本明細書中、C2～6アルケニルオキシ基としては、例えばビニルオキシ、アリルオキシ、イソプロペニルオキシ、2-メタリルオキシ、3-メタリルオキシ、3-ブテニルオキシ、ペンテニルオキシ、ヘキセニルオキシ等の炭素数2ないし6の直鎖状または分枝状のアルケニルオキシ基等が用いられる。

【0034】

本明細書中、C1～2アルコキシ基としては、メトキシ、エトキシが用いられる。

【0035】

本明細書中、C1～4アルコキシ基としては、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ等のC1～4の直鎖状または分枝状アルコキシ基等が用いられる。

【0036】

本明細書中、C1～6アルコキシ基としては、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、ネオペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、イソヘキシルオキシ等のC1～6の直鎖状または分枝状アルコキシ基等が用いられる。

【0037】

本明細書中、C1～10アルコキシ基としては、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、ネオペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、イソヘキシルオキシ、ヘプチルオキシ、オクチルオキシ、ノニルオキシ、デシルオキシ等のC1～10の直鎖状または分枝状アルコキシ基等が用いられる。

【0038】

本明細書中、C1～15アルコキシ基としては、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、ネオペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、イソヘキシルオキシ、ヘプチルオキシ、オクチルオキシ、ノニルオキシ、デシルオキシ、ウンデシルオキシ、ドデシルオキシ、トリデシルオキシ、テトラデシルオキシ、ペンタデシルオキシ基等のC1～15の直鎖状または分枝状アルコキシ基等が用いられる。

【0039】

本明細書中、ハロゲン原子としては、例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等が用いられる。

【0040】

本明細書中、トリハロメチル基としては、3個のハロゲン原子で置換されたメチル基が用いられる。

【0041】

本明細書中、トリハロメトキシ基としては、3個のハロゲン原子で置換されたメトキシ基が用いられる。

【0042】

本明細書中、C1～4アルコキシカルボニル基としては、例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、sec-ブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル等のC1～4の直鎖状または分枝状アルコキシ基等が用いられる。

【0043】

本明細書中、C1～2アルキルチオ基としては、例えばメチルチオ、エチルチオが用いられる。

【0044】

本明細書中、C1～4アルキルチオ基としては、例えばメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、イソブチルチオ、sec-ブ

チルチオ、tert-ブチルチオ、ペンチルチオ、イソペンチルチオ、ネオペンチルチオ、ヘキシルチオ等の炭素数1ないし6のアルキルチオ基等が用いられる。

【0045】

本明細書中、C5～14アルキルチオ基としては、例えばペンチルチオ、イソペンチルチオ、ネオペンチルチオ、ヘキシルチオ、ヘプチルチオ、オクチルチオ、ノニルチオ、デシルチオ、ウンデシルチオ、ドデシルチオ、トリデシルチオ、テトラデシルチオ、ペンタデシルチオ等の炭素数5ないし14のアルキルチオ基等が用いられる。

【0046】

本明細書中、C1～6アルキレン基としては、例えばメチレン、エチレン、プロピレン、イソプロピレン、ブチレン、イソブチレン、ペンチレン、ヘキシレン等の炭素数1ないし6のアルキレン基等が用いられる。

【0047】

本明細書中、C2～6アルケニレン基としては、例えばビニレン、プロペニレン、1-または2-ブテニレン、ブタジエニレン、ペンテニレン、ヘキセニレン等の炭素数2ないし6のアルケニレン基等が用いられる。

【0048】

本明細書中、C2～6アシル基としては、例えばエタノイル、プロパノイル、ブタノイル、2-メチルプロパノイル、ペンタノイル、2-メチルブタノイル、3-メチルブタノイル、ヘキサノイル、2-メチルペンタノイル、3-メチルペンタノイル、4-メチルペンタノイル、2-エチルブタノイル、2,3-ジメチルブタノイル基のC2～6の直鎖状または分枝状アシル基等が用いられる。

【0049】

本明細書中、一部または全部が飽和されていてもよいC3～15の単環、二環または三環式炭素環アリールとしては、スピロ結合した二環式炭素環および架橋した二環式炭素環が含まれる。例えば、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン、シクロノナン、シクロデカン、シクロウンデカン、シクロドデカン、シクロトリドデカン、シクロテトラデカン、シクロペンタデカン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シク

ロヘプテン、シクロオクテン、シクロペンタジエン、シクロヘキサジエン、シクロヘプタジエン、シクロオクタジエン、ベンゼン、ペンタレン、パーヒドロペンタレン、アズレン、パーヒドロアズレン、インデン、パーヒドロインデン、インダン、ナフタレン、ジヒドロナフタレン、テトラヒドロナフタレン、パーヒドロナフタレン、ヘプタレン、パーヒドロヘプタレン、ビフェニレン、*a s*-インダセン、*s*-インダセン、アセナフチレン、アセナフテン、フルオレン、フェナレン、フェナントレン、アントラセン、スピロ[4.4]ノナン、スピロ[4.5]デカン、スピロ[5.5]ウンデカン、ビシクロ[2.2.1]ヘプタン、ビシクロ[2.2.1]ヘプター2-エン、ビシクロ[3.1.1]ヘプタン、ビシクロ[3.1.1]ヘプター2-エン、ビシクロ[2.2.2]オクタン、ビシクロ[2.2.2]オクター2-エン、アダマンタン、ノルアダマンタン等が用いられる。

【0050】

本明細書中、酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される1～5個のヘテロ原子を含む、一部または全部飽和されていてもよい3～15員の単環、二環または三環式ヘテロ環アリールのうち、酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される1～5個のヘテロ原子を含む、3～15員の単環、二環または三環式ヘテロ環アリールとしては、例えば、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、アゼピン、ジアゼピン、フラン、ピラン、オキセピン、チオフェン、チオピラン、チエピン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、フラザン、オキサジアゾール、オキサジン、オキサジアジン、オキサゼピン、オキサジアゼピン、チアジアゾール、チアジン、チアジアジン、チアゼピン、チアジアゼピン、インドール、イソインドール、インドリジン、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾチオフェン、イソベンゾチオフェン、ジチアナフタレン、インダゾール、キノリン、イソキノリン、キノリジン、プリン、フタラジン、プテリジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイミダゾール、クロメン、ベンゾオキセピン、ベンゾオキサゼピン、ベンゾオキサジアゼピン、ベンゾチエピン、ベンゾチア

ゼピン、ベンゾチアジアゼピン、ベンゾアゼピン、ベンゾジアゼピン、ベンゾフラザン、ベンゾチアジアゾール、ベンゾトリアゾール、カルバゾール、 β -カルボリン、アクリジン、フェナジン、ジベンゾフラン、キサントエン、ジベンゾチオフエン、フェノチアジン、フェノキサジン、フェノキサチン、チアンスレン、フェナントリジン、フェナントロリン、ペリミジン等が用いられる。

【0051】

本明細書中、酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される1～5個のヘテロ原子を含む、一部または全部飽和されていてもよい3～15員の単環、二環または三環式ヘテロ環アリールのうち、酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される1～5個のヘテロ原子を含む、一部または全部飽和された3～15員の単環、二環または三環式ヘテロ環アリールとしては、例えば、アジリジン、アゼチジン、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、トリアゾリン、トリアゾリジン、テトラゾリン、テトラゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、ピペラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、パーヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、パーヒドロピリダジン、ジヒドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン、パーヒドロアゼピン、ジヒドロジアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、パーヒドロジアゼピン、オキシラン、オキセタン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、ジヒドロオキセピン、テトラヒドロオキセピン、パーヒドロオキセピン、チイラン、チエタン、ジヒドロチオフエン、テトラヒドロチオフエン、ジヒドロチオピラン、テトラヒドロチオピラン、ジヒドロチエピン、テトラヒドロチエピン、パーヒドロチエピン、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾール（オキサゾリジン）、ジヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール（イソオキサゾリジン）、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロチアゾール（チアゾリジン）、ジヒドロイソチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール（イソチアゾリジン）、ジヒドロフラザン、テトラヒドロフラザン、ジヒドロオキサジアゾール、テトラヒドロオキサジアゾール（オキサジアゾリジン）、ジヒドロオキサジン、テトラヒドロオキサジン、ジヒドロオキサジア

ジン、テトラヒドロオキサジアジン、ジヒドロオキサゼピン、テトラヒドロオキサゼピン、パーヒドロオキサゼピン、ジヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロオキサジアゼピン、パーヒドロオキサジアゼピン、ジヒドロチアジアゾール、テトラヒドロチアジアゾール（チアジアゾリジン）、ジヒドロチアジン、テトラヒドロチアジン、ジヒドロチアジアジン、テトラヒドロチアジアジン、ジヒドロチアゼピン、テトラヒドロチアゼピン、パーヒドロチアゼピン、ジヒドロチアジアゼピン、テトラヒドロチアジアゼピン、パーヒドロチアジアゼピン、モルホリン、チオモルホリン、オキサチアン、インドリン、イソインドリン、ジヒドロベンゾフラン、パーヒドロベンゾフラン、ジヒドロイソベンゾフラン、パーヒドロイソベンゾフラン、ジヒドロベンゾチオフエン、パーヒドロベンゾチオフエン、ジヒドロイソベンゾチオフエン、パーヒドロイソベンゾチオフエン、ジヒドロインダゾール、パーヒドロインダゾール、ジヒドロキノリン、テトラヒドロキノリン、パーヒドロキノリン、ジヒドロイソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、パーヒドロイソキノリン、ジヒドロフタラジン、テトラヒドロフタラジン、パーヒドロフタラジン、ジヒドロナフチリジン、テトラヒドロナフチリジン、パーヒドロナフチリジン、ジヒドロキノキサリン、テトラヒドロキノキサリン、パーヒドロキノキサリン、ジヒドロキナゾリン、テトラヒドロキナゾリン、パーヒドロキナゾリン、ジヒドロシンノリン、テトラヒドロシンノリン、パーヒドロシンノリン、ベンゾオキサチアン、ジヒドロベンズオキサジン、ジヒドロベンゾチアジン、ピラジノモルホリン、ジヒドロベンゾオキサゾール、パーヒドロベンゾオキサゾール、ジヒドロベンゾチアゾール、パーヒドロベンゾチアゾール、ジヒドロベンゾイミダゾール、パーヒドロベンゾイミダゾール、ジヒドロベンゾアゼピン、テトラヒドロベンゾアゼピン、ジヒドロベンゾジアゼピン、テトラヒドロベンゾジアゼピン、ベンゾジオキセパン、ジヒドロベンゾオキサゼピン、テトラヒドロベンゾオキサゼピン、ジヒドロカルバゾール、テトラヒドロカルバゾール、パーヒドロカルバゾール、ジヒドロアクリジン、テトラヒドロアクリジン、パーヒドロアクリジン、ジヒドロジベンゾフラン、ジヒドロジベンゾチオフエン、テトラヒドロジベンゾフラン、テトラヒドロジベンゾチオフエン、パーヒドロジベンゾフラン、パーヒドロジベンゾチオフエン、ジオキソラン、ジオキサン、ジチオラ

ン、ジチアン、ジオキサインダン、ベンゾジオキサン、クロマン、ベンゾジチオラン、ベンゾジチアン等が用いられる。

【0052】

本発明においては、特に指示しない限り異性体はこれをすべて包含する。例えば、アルキル基、アルコキシ基およびアルキレン基には直鎖のものおよび分枝鎖のものが含まれる。さらに、二重結合、環、縮合環における異性体（E、Z、シス、トランス体）、不斉炭素の存在等による異性体（R、S体、 α 、 β 体、エナンチオマー、ジアステレオマー）、旋光性を有する光学活性体（D、L、d、l体）、クロマトグラフ分離による極性体（高極性体、低極性体）、平衡化合物、回転異性体、これらの任意の割合の混合物、ラセミ混合物は、すべて本発明に含まれる。

【0053】

本発明においては、特に断わらない限り、当業者にとって明らかなように記号

【0054】

【化21】

【0055】

は紙面の向こう側（すなわち α -配置）に結合していることを表わし、

【0056】

【化22】

【0057】

は紙面の手前側（すなわち β -配置）に結合していることを表わし、

【0058】

【化23】

【0059】

は α -、 β -またはそれらの混合物であることを表わし、

【0060】

【化 24】

【0061】

は、 α -配置と β -配置の混合物であることを表わす。

【0062】

本発明化合物は、公知の方法で薬学的に許容される塩に変換される。薬学的に許容される塩は毒性のない、水溶性のものが好ましい。適当な塩として、例えば、アルカリ金属（カリウム、ナトリウム、リチウム等）の塩、アルカリ土類金属（カルシウム、マグネシウム等）の塩、アンモニウム塩（テトラメチルアンモニウム塩、テトラブチルアンモニウム塩等）、有機アミン（トリエチルアミン、メチルアミン、ジメチルアミン、シクロペンチルアミン、ベンジルアミン、フェネチルアミン、ピペリジン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリス（ヒドロキシメチル）メチルアミン、リジン、アルギニン、N-メチル-D-グルカミン等）の塩、酸付加物塩（無機酸塩（塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩等）、有機酸塩（酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、安息香酸塩、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、グルクロン酸塩、グルコン酸塩等）等）が挙げられる。

【0063】

本発明化合物の塩には、溶媒和物、または上記本発明化合物のアルカリ（土類）金属塩、アンモニウム塩、有機アミン塩、酸付加物塩の溶媒和物も含まれる。

【0064】

溶媒和物は非毒性かつ水溶性であることが好ましい。適当な溶媒和物としては、例えば水、アルコール系溶媒（エタノール等）等の溶媒和物が挙げられる。

【0065】

一般式 (I) 中、 R^1 として好ましくは $-COR^6$ 基、または $-CH_2OR^7$ 基であり、より好ましくは $-COR^6$ 基である。

【0066】

一般式 (I) 中、 R^6 として好ましくは水酸基、または C 1 ~ 6 アルコキシ基であり、より好ましくは水酸基である。

【0067】

一般式 (I) 中、 R^7 として好ましくは水素原子、または C 2 ~ 6 アシル基であり、より好ましくは水素原子である。

【0068】

一般式 (I) 中、D として好ましくは単結合、または C 1 ~ 6 アルキレン基であり、より好ましくは C 1 ~ 6 アルキレン基であり、さらに好ましくはメチレン基、またはエチレン基である。

【0069】

一般式 (I) 中、 R^2 として好ましくは C 1 ~ 6 アルキル基または水素原子であり、より好ましくは C 1 ~ 6 アルキル基であり、さらに好ましくはメチル基である。

【0070】

一般式 (I) 中、 R^3 として好ましくは水素原子、C 1 ~ 6 アルキル基、C 1 ~ 6 アルコキシ基、ハロゲン原子、またはトリハロメチル基であり、より好ましくは水素原子、C 1 ~ 6 アルキル基、C 1 ~ 6 アルコキシ基、またはハロゲン原子であり、さらに好ましくは水素原子、C 1 ~ 6 アルコキシ基、またはハロゲン原子である。

【0071】

一般式 (I) 中、 R^4 として好ましくは水素原子、C 1 ~ 6 アルキル基、C 1 ~ 6 アルコキシ基、ハロゲン原子、またはトリハロメチル基であり、より好ましくは水素原子、C 1 ~ 6 アルキル基、C 1 ~ 6 アルコキシ基、またはハロゲン原子であり、さらに好ましくは水素原子、C 1 ~ 6 アルキル基、またはハロゲン原子である。

【0072】

一般式 (I) 中、m として好ましくは 1 ~ 3 であり、より好ましくは 1 ~ 2 であり、さらに好ましくは 1 である。

【0073】

一般式 (I) 中、 n として好ましくは1～3であり、より好ましくは1～2であり、さらに好ましくは1である。

【0074】

一般式 (I) 中、 R^5 として好ましくは R^{5-1} 、 R^{5-2} 、 R^{5-3} 、 R^{5-4} 、 R^{5-5} または R^{5-6} であり、より好ましくは R^{5-1} 、 R^{5-2} 、 R^{5-3} または R^{5-4} であり、さらに好ましくは R^{5-1} または R^{5-3} である。

【0075】

一般式 (I) 中、 R^{5-2} として好ましくは1～5個の酸素原子および／または硫黄原子で置き換えられていてもよいC1～15アルキル基、または1～5個の酸素原子および／または硫黄原子で置き換えられていてもよいC2～15アルケニル基であり、より好ましくは1～5個の酸素原子および／または硫黄原子で置き換えられていてもよいC1～15アルキル基であり、さらに好ましくはC5～14アルキルチオ基、C1～4アルキルチオ基で置換されたC1～6アルキル基、(C1～4アルキルチオ)－C1～4アルコキシ基、(C1～4アルコキシ)－C1～4アルキルチオ基、(C1～4アルキルチオ)－C1～4アルキルチオ基、(C1～4アルコキシ)－(C1～2アルコキシ)－C1～4アルキル基、(C1～4アルキルチオ)－(C1～2アルコキシ)－C1～4アルキル基、(C1～4アルコキシ)－(C1～2アルキルチオ)－C1～4アルキル基、(C1～4アルキルチオ)－(C1～2アルキルチオ)－C1～4アルキル基、(C1～4アルコキシ)－(C1～2アルコキシ)－C1～4アルコキシ基、(C1～4アルキルチオ)－(C1～2アルコキシ)－C1～4アルコキシ基、(C1～4アルコキシ)－(C1～2アルキルチオ)－C1～4アルコキシ基、(C1～4アルキルチオ)－(C1～2アルキルチオ)－C1～4アルコキシ基、(C1～4アルコキシ)－(C1～2アルコキシ)－C1～4アルキルチオ基、(C1～4アルキルチオ)－(C1～2アルコキシ)－C1～4アルキルチオ基、(C1～4アルコキシ)－(C1～2アルキルチオ)－C1～4アルキルチオ基、(C1～4アルコキシ)－(C1～2アルコキシ)－(C1～2アルコキシ)

シ) - C1~4 アルキル基、(C1~4 アルキルチオ) - (C1~2 アルコキシ) - (C1~2 アルコキシ) - C1~4 アルキル基、(C1~4 アルコキシ) - (C1~2 アルキルチオ) - (C1~2 アルコキシ) - C1~4 アルキル基、(C1~4 アルキルチオ) - (C1~2 アルキルチオ) - (C1~2 アルコキシ) - C1~4 アルキル基、(C1~4 アルコキシ) - (C1~2 アルコキシ) - (C1~2 アルキルチオ) - C1~4 アルキル基、(C1~4 アルキルチオ) - (C1~2 アルコキシ) - (C1~2 アルキルチオ) - C1~4 アルキル基、(C1~4 アルコキシ) - (C1~2 アルキルチオ) - (C1~2 アルキルチオ) - C1~4 アルキル基、または (C1~4 アルキルチオ) - (C1~2 アルキルチオ) - (C1~2 アルキルチオ) - C1~4 アルキル基である。

【0076】

一般式 (I) 中、R⁵⁻³ として好ましくは C1~6 アルコキシ基で置換された C1~6 アルキル基、または C1~6 アルコキシ基で置換された C1~6 アルコキシ基である。

【0077】

一般式 (I) 中、R⁵⁻⁴ として好ましくは必ず 1 つの窒素原子で置き換えられ、さらに 1~4 個の窒素原子、酸素原子および/または硫黄原子で置き換えられていてもよい C1~15 アルキル基、または必ず 1 つの窒素原子で置き換えられ、さらに 1~4 個の窒素原子、酸素原子および/または硫黄原子で置き換えられていてもよい C2~15 アルケニル基であり、より好ましくは必ず 1 つの窒素原子で置き換えられ、さらに 1~4 個の窒素原子、酸素原子および/または硫黄原子で置き換えられていてもよい C1~15 アルキル基である。

【0078】

一般式 (I) 中、G として好ましくは G¹ または G² であり、より好ましくは G¹ である。

【0079】

一般式 (I) 中、G¹ として好ましくは 1~2 個の酸素原子および/または硫黄原子で置き換えられてもよい C1~6 アルキレン基または 1~2 個の酸素原子および/または硫黄原子で置き換えられてもよい C2~6 アルケニレン基であり

、より好ましくは1個の酸素原子で置き換えられてもよいC1～6アルキレン基である。

【0080】

一般式(I)中、G²として好ましくは1つの窒素原子で置き換えられ、さらに1～2個の窒素原子、酸素原子および／または硫黄原子で置き換えられてもよいC1～6アルキレン基であり、より好ましくは1つの窒素原子で置き換えられているC1～6アルキレン基である。

【0081】

一般式(I)中、

【0082】**【化25】**

ring1

【0083】

として好ましくは炭素環2またはヘテロ環2であり、より好ましくはヘテロ環2であり、さらに好ましくは酸素原子、窒素原子、および硫黄原子から選択される1～3個のヘテロ原子を含む、一部または全部が飽和されていてもよい3～10員の単環または二環式ヘテロ環アリールである。

【0084】

一般式(I)中、

【0085】**【化26】**

ring2

【0086】

として好ましくは炭素環3またはヘテロ環3であり、より好ましくはヘテロ環3であり、さらに好ましくは酸素原子、窒素原子、および硫黄原子から選択される1～3個のヘテロ原子を含む、一部または全部が飽和されていてもよい3～10員の単環または二環式ヘテロ環アリールである。

【0087】

一般式 (I) 中、A として好ましくはカルボニル基、または $-S(O)_p$ 基であり、より好ましくはカルボニル基または $-SO_2$ 基であり、さらに好ましくはカルボニル基である。

【0088】

一般式 (I) 中、p として好ましくは 1 または 2 であり、より好ましくは 2 である。

【0089】

一般式 (I) 中、

【0090】

【化 27】

【0091】

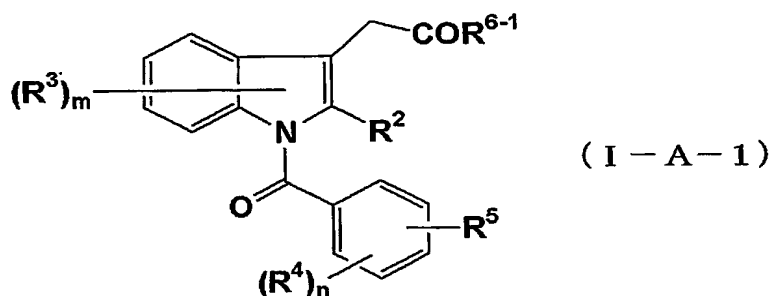
として好ましくは二重結合である。

一般式 (I) で示される化合物のうち、好ましい化合物としては、

一般式 (I-A-1)

【0092】

【化 28】



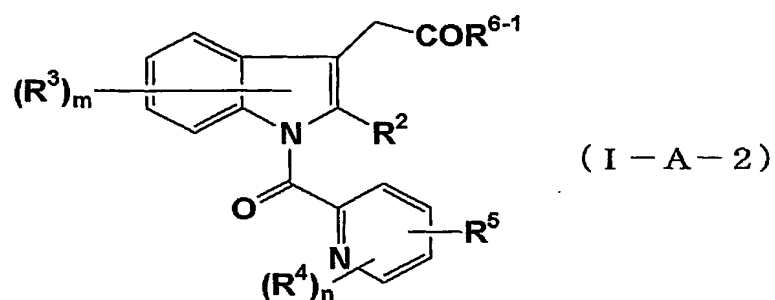
【0093】

(式中、 R^{6-1} は水酸基、または C1~6 アルコキシ基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、

一般式 (I-A-2)

【0094】

【化29】

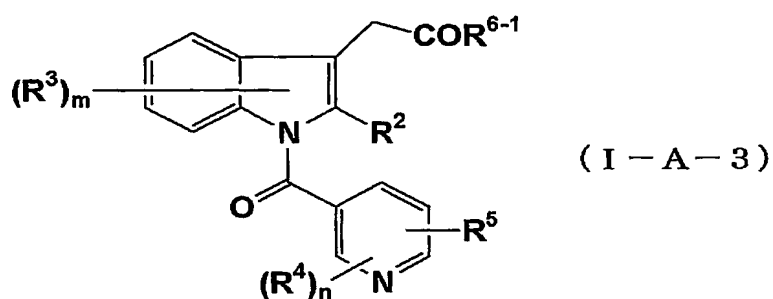


【0095】

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、
一般式 (I-A-3)

【0096】

【化30】

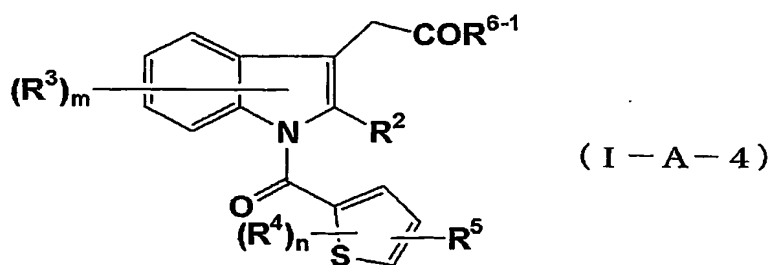


【0097】

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、
一般式 (I-A-4)

【0098】

【化31】

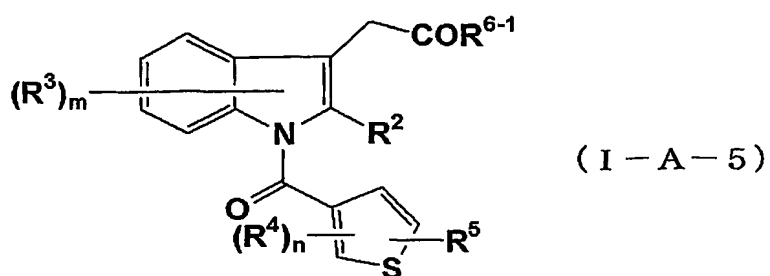


【0099】

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、
一般式 (I-A-5)

【0100】

【化32】

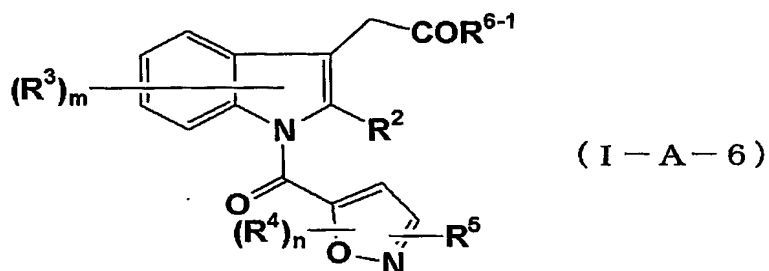


【0101】

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、
一般式 (I-A-6)

【0102】

【化33】

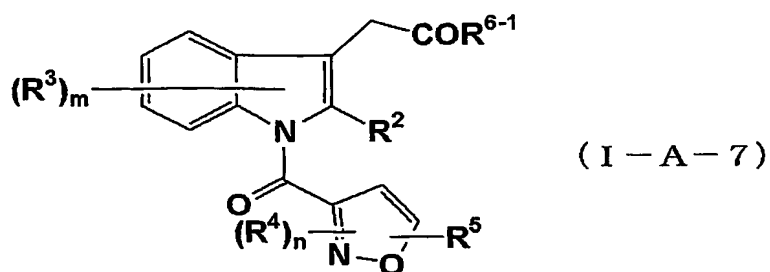


【0103】

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、
一般式 (I-A-7)

【0104】

【化34】



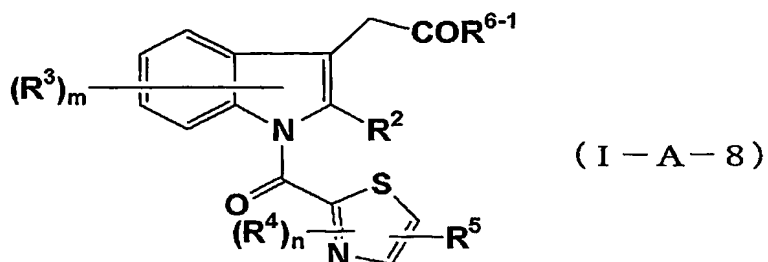
【0105】

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、

一般式 (I-A-8)

【0106】

【化35】

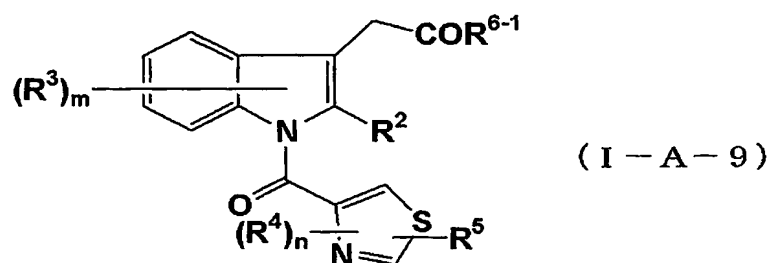


【0107】

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、
一般式 (I-A-9)

【0108】

【化36】

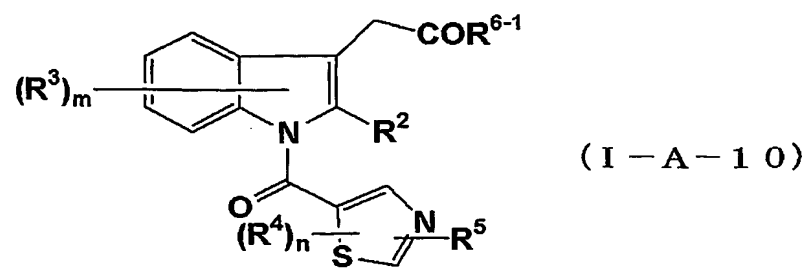


【0109】

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、
一般式 (I-A-10)

【0110】

【化37】

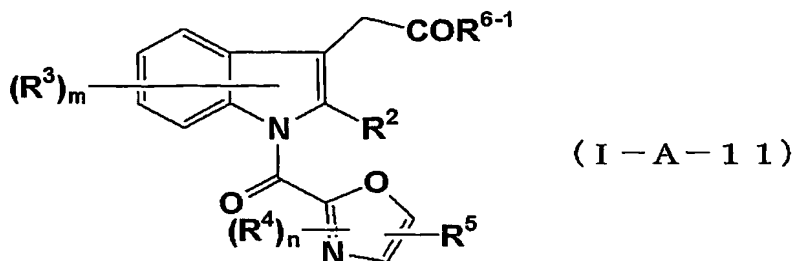


【0111】

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、
一般式 (I-A-11)

【0112】

【化38】

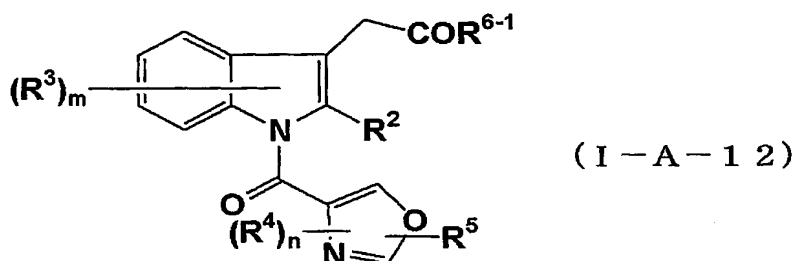


【0113】

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、
一般式 (I-A-12)

【0114】

【化39】

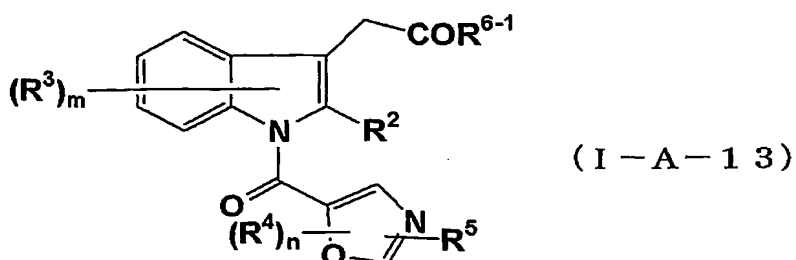


【0115】

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、
一般式 (I-A-13)

【0116】

【化40】

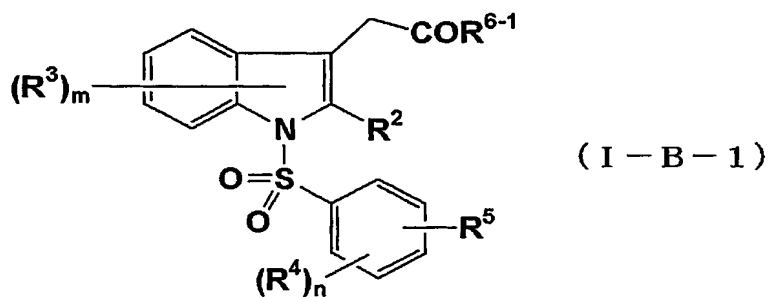


【0117】

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、
一般式 (I-B-1)

【0118】

【化41】

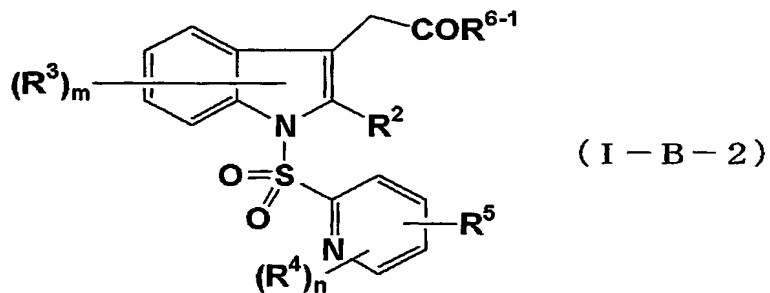


【0119】

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、
一般式 (I-B-2)

【0120】

【化42】

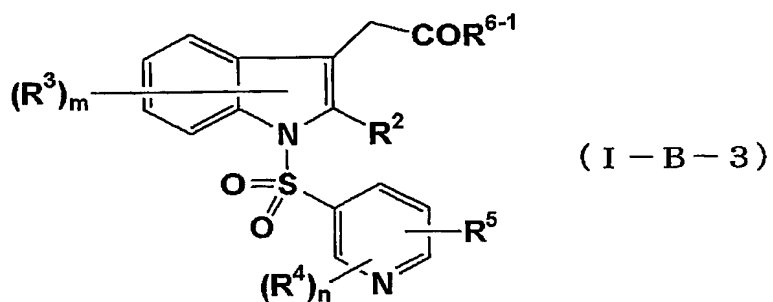


【0121】

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、
一般式 (I-B-3)

【0122】

【化 4 3】

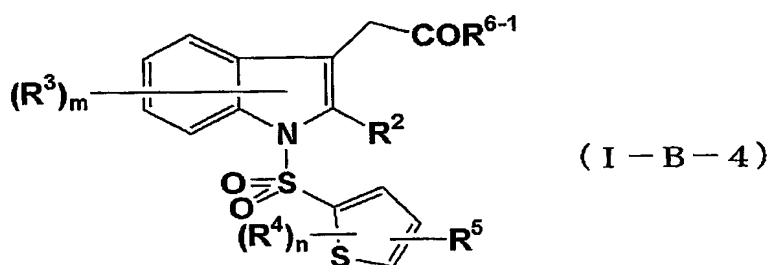


【 0 1 2 3 】

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、
一般式 (I - B - 4)

【 0 1 2 4 】

【化 4 4】

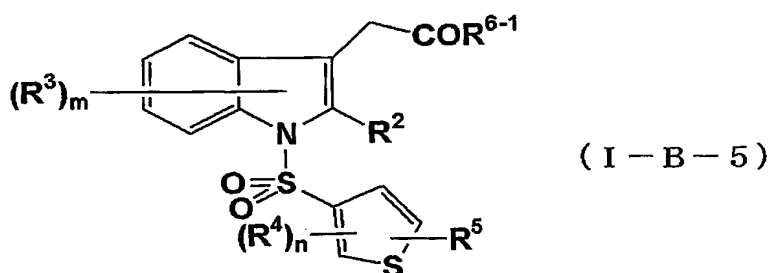


【 0 1 2 5 】

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、
一般式 (I - B - 5)

【 0 1 2 6 】

【化 4 5】

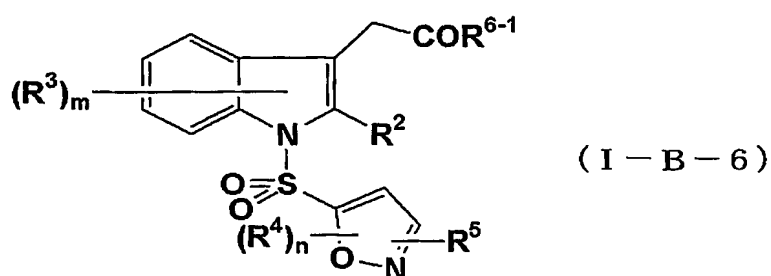


【 0 1 2 7 】

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、
一般式 (I - B - 6)

【0128】

【化46】

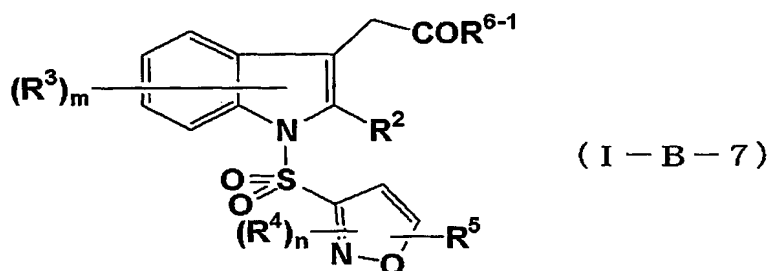


【0129】

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、
一般式 (I-B-7)

【0130】

【化47】

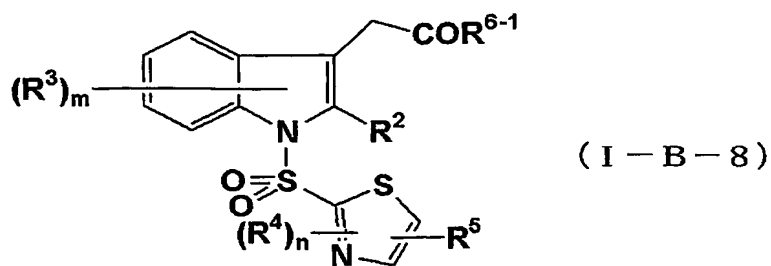


【0131】

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、
一般式 (I-B-8)

【0132】

【化48】



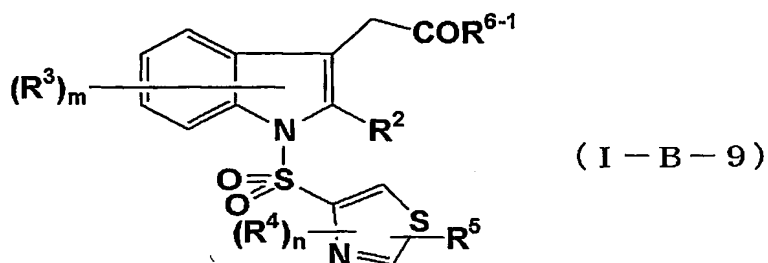
【0133】

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、

一般式 (I-B-9)

【0134】

【化49】

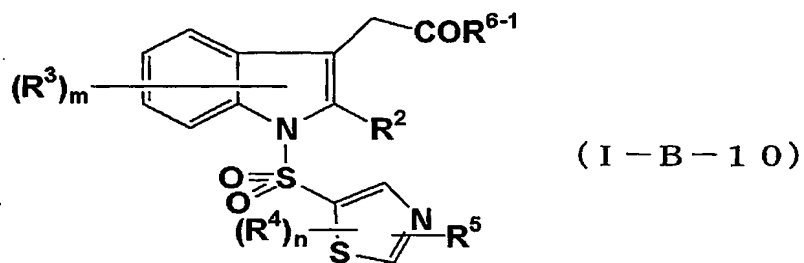


【0135】

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、
一般式 (I-B-10)

【0136】

【化50】

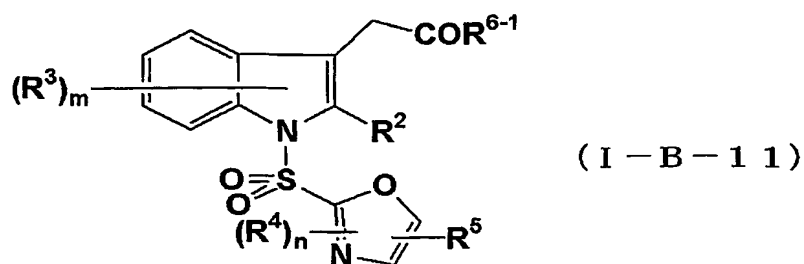


【0137】

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、
一般式 (I-B-11)

【0138】

【化51】

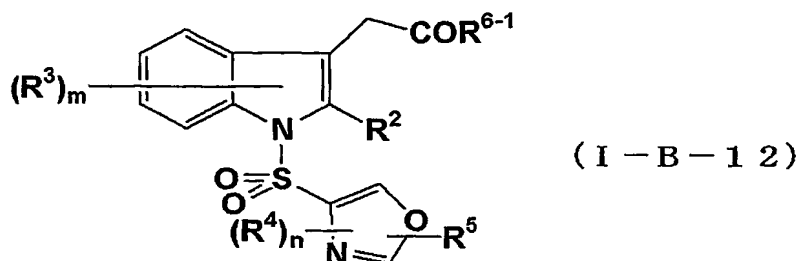


【0139】

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、
一般式 (I-B-12)

【0140】

【化52】

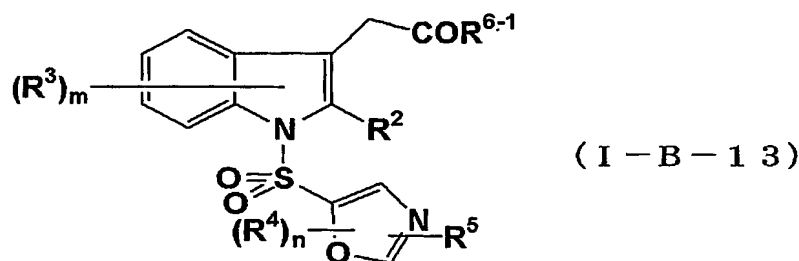


【0141】

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、
一般式 (I-B-13)

【0142】

【化53】



【0143】

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物が挙げられる。

【0144】

本発明の具体的な化合物としては、表1～表60で示される化合物、実施例の化合物およびそれらの薬学的に許容される塩が挙げられる。

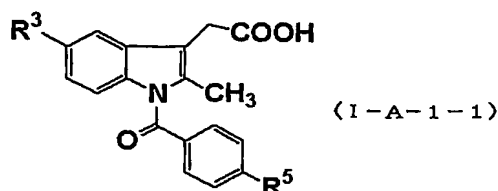
【0145】

表中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。

【0146】

【表 1】

表 1

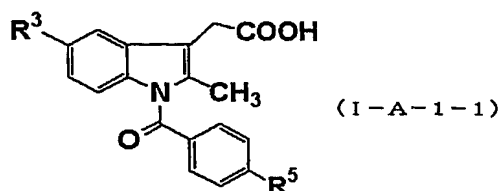


番号	R ³	-R ⁵	番号	R ³	-R ⁵	番号	R ³	-R ⁵
1	H		51	H		101	H	
2	F		52	F		102	F	
3	Cl		53	Cl		103	Cl	
4	CH ₃		54	CH ₃		104	CH ₃	
5	CH ₃ O		55	CH ₃ O		105	CH ₃ O	
6	H		56	H		106	H	
7	F		57	F		107	F	
8	Cl		58	Cl		108	Cl	
9	CH ₃		59	CH ₃		109	CH ₃	
10	CH ₃ O		60	CH ₃ O		110	CH ₃ O	
11	H		61	H		111	H	
12	F		62	F		112	F	
13	Cl		63	Cl		113	Cl	
14	CH ₃		64	CH ₃		114	CH ₃	
15	CH ₃ O		65	CH ₃ O		115	CH ₃ O	
16	H		66	H		116	H	
17	F		67	F		117	F	
18	Cl		68	Cl		118	Cl	
19	CH ₃		69	CH ₃		119	CH ₃	
20	CH ₃ O		70	CH ₃ O		120	CH ₃ O	
21	H		71	H		121	H	
22	F		72	F		122	F	
23	Cl		73	Cl		123	Cl	
24	CH ₃		74	CH ₃		124	CH ₃	
25	CH ₃ O		75	CH ₃ O		125	CH ₃ O	
26	H		76	H		126	H	
27	F		77	F		127	F	
28	Cl		78	Cl		128	Cl	
29	CH ₃		79	CH ₃		129	CH ₃	
30	CH ₃ O		80	CH ₃ O		130	CH ₃ O	
31	H		81	H		131	H	
32	F		82	F		132	F	
33	Cl		83	Cl		133	Cl	
34	CH ₃		84	CH ₃		134	CH ₃	
35	CH ₃ O		85	CH ₃ O		135	CH ₃ O	
36	H		86	H		136	H	
37	F		87	F		137	F	
38	Cl		88	Cl		138	Cl	
39	CH ₃		89	CH ₃		139	CH ₃	
40	CH ₃ O		90	CH ₃ O		140	CH ₃ O	
41	H		91	H		141	H	
42	F		92	F		142	F	
43	Cl		93	Cl		143	Cl	
44	CH ₃		94	CH ₃		144	CH ₃	
45	CH ₃ O		95	CH ₃ O		145	CH ₃ O	
46	H		96	H		146	H	
47	F		97	F		147	F	
48	Cl		98	Cl		148	Cl	
49	CH ₃		99	CH ₃		149	CH ₃	
50	CH ₃ O		100	CH ₃ O		150	CH ₃ O	

【0147】

【表 2】

表 2

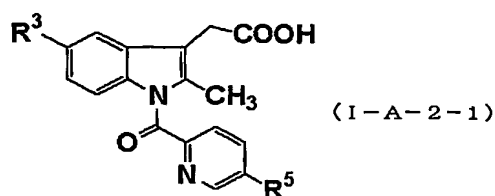


番号	R ³	-R ⁵	番号	R ³	-R ⁵	番号	R ³	-R ⁵
1	H		51	H		101	H	
2	F		52	F		102	F	
3	Cl		53	Cl		103	Cl	
4	CH ₃		54	CH ₃		104	CH ₃	
5	CH ₃ O		55	CH ₃ O		105	CH ₃ O	
6	H		56	H		106	H	
7	F		57	F		107	F	
8	Cl		58	Cl		108	Cl	
9	CH ₃		59	CH ₃		109	CH ₃	
10	CH ₃ O		60	CH ₃ O		110	CH ₃ O	
11	H		61	H		111	H	
12	F		62	F		112	F	
13	Cl		63	Cl		113	Cl	
14	CH ₃		64	CH ₃		114	CH ₃	
15	CH ₃ O		65	CH ₃ O		115	CH ₃ O	
16	H		66	H		116	H	
17	F		67	F		117	F	
18	Cl		68	Cl		118	Cl	
19	CH ₃		69	CH ₃		119	CH ₃	
20	CH ₃ O		70	CH ₃ O		120	CH ₃ O	
21	H		71	H		121	H	
22	F		72	F		122	F	
23	Cl		73	Cl		123	Cl	
24	CH ₃		74	CH ₃		124	CH ₃	
25	CH ₃ O		75	CH ₃ O		125	CH ₃ O	
26	H		76	H		126	H	
27	F		77	F		127	F	
28	Cl		78	Cl		128	Cl	
29	CH ₃		79	CH ₃		129	CH ₃	
30	CH ₃ O		80	CH ₃ O		130	CH ₃ O	
31	H		81	H		131	H	
32	F		82	F		132	F	
33	Cl		83	Cl		133	Cl	
34	CH ₃		84	CH ₃		134	CH ₃	
35	CH ₃ O		85	CH ₃ O		135	CH ₃ O	
36	H		86	H		136	H	
37	F		87	F		137	F	
38	Cl		88	Cl		138	Cl	
39	CH ₃		89	CH ₃		139	CH ₃	
40	CH ₃ O		90	CH ₃ O		140	CH ₃ O	
41	H		91	H		141	H	
42	F		92	F		142	F	
43	Cl		93	Cl		143	Cl	
44	CH ₃		94	CH ₃		144	CH ₃	
45	CH ₃ O		95	CH ₃ O		145	CH ₃ O	
46	H		96	H		146	H	
47	F		97	F		147	F	
48	Cl		98	Cl		148	Cl	
49	CH ₃		99	CH ₃		149	CH ₃	
50	CH ₃ O		100	CH ₃ O		150	CH ₃ O	

【0148】

【表 3】

表 3

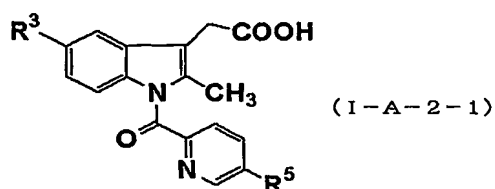


番号	R ³	-R ⁵	番号	R ³	-R ⁵	番号	R ³	-R ⁵
1	H		51	H		101	H	
2	F		52	F		102	F	
3	Cl		53	Cl		103	Cl	
4	CH ₃		54	CH ₃		104	CH ₃	
5	CH ₃ O		55	CH ₃ O		105	CH ₃ O	
6	H		56	H		106	H	
7	F		57	F		107	F	
8	Cl		58	Cl		108	Cl	
9	CH ₃		59	CH ₃		109	CH ₃	
10	CH ₃ O		60	CH ₃ O		110	CH ₃ O	
11	H		61	H		111	H	
12	F		62	F		112	F	
13	Cl		63	Cl		113	Cl	
14	CH ₃		64	CH ₃		114	CH ₃	
15	CH ₃ O		65	CH ₃ O		115	CH ₃ O	
16	H		66	H		116	H	
17	F		67	F		117	F	
18	Cl		68	Cl		118	Cl	
19	CH ₃		69	CH ₃		119	CH ₃	
20	CH ₃ O		70	CH ₃ O		120	CH ₃ O	
21	H		71	H		121	H	
22	F		72	F		122	F	
23	Cl		73	Cl		123	Cl	
24	CH ₃		74	CH ₃		124	CH ₃	
25	CH ₃ O		75	CH ₃ O		125	CH ₃ O	
26	H		76	H		126	H	
27	F		77	F		127	F	
28	Cl		78	Cl		128	Cl	
29	CH ₃		79	CH ₃		129	CH ₃	
30	CH ₃ O		80	CH ₃ O		130	CH ₃ O	
31	H		81	H		131	H	
32	F		82	F		132	F	
33	Cl		83	Cl		133	Cl	
34	CH ₃		84	CH ₃		134	CH ₃	
35	CH ₃ O		85	CH ₃ O		135	CH ₃ O	
36	H		86	H		136	H	
37	F		87	F		137	F	
38	Cl		88	Cl		138	Cl	
39	CH ₃		89	CH ₃		139	CH ₃	
40	CH ₃ O		90	CH ₃ O		140	CH ₃ O	
41	H		91	H		141	H	
42	F		92	F		142	F	
43	Cl		93	Cl		143	Cl	
44	CH ₃		94	CH ₃		144	CH ₃	
45	CH ₃ O		95	CH ₃ O		145	CH ₃ O	
46	H		96	H		146	H	
47	F		97	F		147	F	
48	Cl		98	Cl		148	Cl	
49	CH ₃		99	CH ₃		149	CH ₃	
50	CH ₃ O		100	CH ₃ O		150	CH ₃ O	

【0149】

【表 4】

表 4

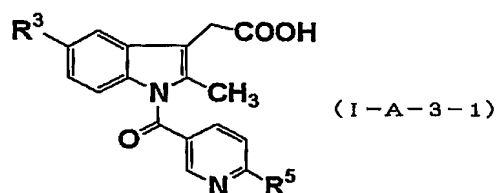


番号	R ³	-R ⁵	番号	R ³	-R ⁵	番号	R ³	-R ⁵
1	H		51	H		101	H	
2	F		52	F		102	F	
3	Cl		53	Cl		103	Cl	
4	CH ₃		54	CH ₃		104	CH ₃	
5	CH ₃ O		55	CH ₃ O		105	CH ₃ O	
6	H		56	H		106	H	
7	F		57	F		107	F	
8	Cl		58	Cl		108	Cl	
9	CH ₃		59	CH ₃		109	CH ₃	
10	CH ₃ O		60	CH ₃ O		110	CH ₃ O	
11	H		61	H		111	H	
12	F		62	F		112	F	
13	Cl		63	Cl		113	Cl	
14	CH ₃		64	CH ₃		114	CH ₃	
15	CH ₃ O		65	CH ₃ O		115	CH ₃ O	
16	H		66	H		116	H	
17	F		67	F		117	F	
18	Cl		68	Cl		118	Cl	
19	CH ₃		69	CH ₃		119	CH ₃	
20	CH ₃ O		70	CH ₃ O		120	CH ₃ O	
21	H		71	H		121	H	
22	F		72	F		122	F	
23	Cl		73	Cl		123	Cl	
24	CH ₃		74	CH ₃		124	CH ₃	
25	CH ₃ O		75	CH ₃ O		125	CH ₃ O	
26	H		76	H		126	H	
27	F		77	F		127	F	
28	Cl		78	Cl		128	Cl	
29	CH ₃		79	CH ₃		129	CH ₃	
30	CH ₃ O		80	CH ₃ O		130	CH ₃ O	
31	H		81	H		131	H	
32	F		82	F		132	F	
33	Cl		83	Cl		133	Cl	
34	CH ₃		84	CH ₃		134	CH ₃	
35	CH ₃ O		85	CH ₃ O		135	CH ₃ O	
36	H		86	H		136	H	
37	F		87	F		137	F	
38	Cl		88	Cl		138	Cl	
39	CH ₃		89	CH ₃		139	CH ₃	
40	CH ₃ O		90	CH ₃ O		140	CH ₃ O	
41	H		91	H		141	H	
42	F		92	F		142	F	
43	Cl		93	Cl		143	Cl	
44	CH ₃		94	CH ₃		144	CH ₃	
45	CH ₃ O		95	CH ₃ O		145	CH ₃ O	
46	H		96	H		146	H	
47	F		97	F		147	F	
48	Cl		98	Cl		148	Cl	
49	CH ₃		99	CH ₃		149	CH ₃	
50	CH ₃ O		100	CH ₃ O		150	CH ₃ O	

【0150】

【表 5】

表 5

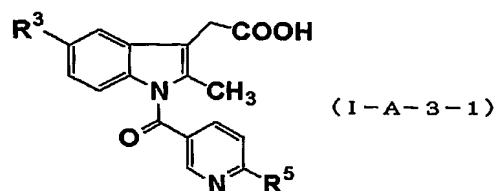


番号	R ³	-R ⁵	番号	R ³	-R ⁵	番号	R ³	-R ⁵
1	H		51	H		101	H	
2	F		52	F		102	F	
3	Cl		53	Cl		103	Cl	
4	CH ₃		54	CH ₃		104	CH ₃	
5	CH ₃ O		55	CH ₃ O		105	CH ₃ O	
6	H		56	H		106	H	
7	F		57	F		107	F	
8	Cl		58	Cl		108	Cl	
9	CH ₃		59	CH ₃		109	CH ₃	
10	CH ₃ O		60	CH ₃ O		110	CH ₃ O	
11	H		61	H		111	H	
12	F		62	F		112	F	
13	Cl		63	Cl		113	Cl	
14	CH ₃		64	CH ₃		114	CH ₃	
15	CH ₃ O		65	CH ₃ O		115	CH ₃ O	
16	H		66	H		116	H	
17	F		67	F		117	F	
18	Cl		68	Cl		118	Cl	
19	CH ₃		69	CH ₃		119	CH ₃	
20	CH ₃ O		70	CH ₃ O		120	CH ₃ O	
21	H		71	H		121	H	
22	F		72	F		122	F	
23	Cl		73	Cl		123	Cl	
24	CH ₃		74	CH ₃		124	CH ₃	
25	CH ₃ O		75	CH ₃ O		125	CH ₃ O	
26	H		76	H		126	H	
27	F		77	F		127	F	
28	Cl		78	Cl		128	Cl	
29	CH ₃		79	CH ₃		129	CH ₃	
30	CH ₃ O		80	CH ₃ O		130	CH ₃ O	
31	H		81	H		131	H	
32	F		82	F		132	F	
33	Cl		83	Cl		133	Cl	
34	CH ₃		84	CH ₃		134	CH ₃	
35	CH ₃ O		85	CH ₃ O		135	CH ₃ O	
36	H		86	H		136	H	
37	F		87	F		137	F	
38	Cl		88	Cl		138	Cl	
39	CH ₃		89	CH ₃		139	CH ₃	
40	CH ₃ O		90	CH ₃ O		140	CH ₃ O	
41	H		91	H		141	H	
42	F		92	F		142	F	
43	Cl		93	Cl		143	Cl	
44	CH ₃		94	CH ₃		144	CH ₃	
45	CH ₃ O		95	CH ₃ O		145	CH ₃ O	
46	H		96	H		146	H	
47	F		97	F		147	F	
48	Cl		98	Cl		148	Cl	
49	CH ₃		99	CH ₃		149	CH ₃	
50	CH ₃ O		100	CH ₃ O		150	CH ₃ O	

【0151】

【表 6】

表 6

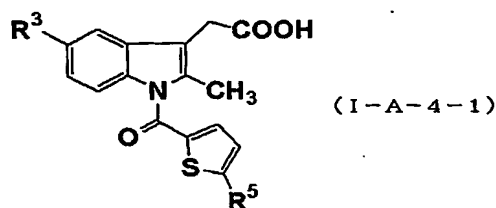


番号	R ³	-R ⁵	番号	R ³	-R ⁵	番号	R ³	-R ⁵
1	H		51	H		101	H	
2	F		52	F		102	F	
3	Cl		53	Cl		103	Cl	
4	CH ₃		54	CH ₃		104	CH ₃	
5	CH ₃ O		55	CH ₃ O		105	CH ₃ O	
6	H		56	H		106	H	
7	F		57	F		107	F	
8	Cl		58	Cl		108	Cl	
9	CH ₃		59	CH ₃		109	CH ₃	
10	CH ₃ O		60	CH ₃ O		110	CH ₃ O	
11	H		61	H		111	H	
12	F		62	F		112	F	
13	Cl		63	Cl		113	Cl	
14	CH ₃		64	CH ₃		114	CH ₃	
15	CH ₃ O		65	CH ₃ O		115	CH ₃ O	
16	H		66	H		116	H	
17	F		67	F		117	F	
18	Cl		68	Cl		118	Cl	
19	CH ₃		69	CH ₃		119	CH ₃	
20	CH ₃ O		70	CH ₃ O		120	CH ₃ O	
21	H		71	H		121	H	
22	F		72	F		122	F	
23	Cl		73	Cl		123	Cl	
24	CH ₃		74	CH ₃		124	CH ₃	
25	CH ₃ O		75	CH ₃ O		125	CH ₃ O	
26	H		76	H		126	H	
27	F		77	F		127	F	
28	Cl		78	Cl		128	Cl	
29	CH ₃		79	CH ₃		129	CH ₃	
30	CH ₃ O		80	CH ₃ O		130	CH ₃ O	
31	H		81	H		131	H	
32	F		82	F		132	F	
33	Cl		83	Cl		133	Cl	
34	CH ₃		84	CH ₃		134	CH ₃	
35	CH ₃ O		85	CH ₃ O		135	CH ₃ O	
36	H		86	H		136	H	
37	F		87	F		137	F	
38	Cl		88	Cl		138	Cl	
39	CH ₃		89	CH ₃		139	CH ₃	
40	CH ₃ O		90	CH ₃ O		140	CH ₃ O	
41	H		91	H		141	H	
42	F		92	F		142	F	
43	Cl		93	Cl		143	Cl	
44	CH ₃		94	CH ₃		144	CH ₃	
45	CH ₃ O		95	CH ₃ O		145	CH ₃ O	
46	H		96	H		146	H	
47	F		97	F		147	F	
48	Cl		98	Cl		148	Cl	
49	CH ₃		99	CH ₃		149	CH ₃	
50	CH ₃ O		100	CH ₃ O		150	CH ₃ O	

【0152】

【表 7】

表 7

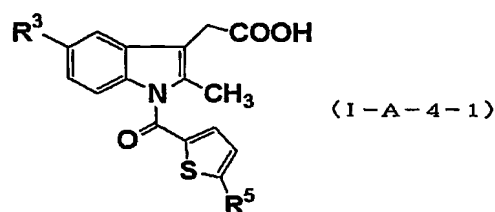


番号	R ³	-R ⁵	番号	R ³	-R ⁵	番号	R ³	-R ⁵
1	H		51	H		101	H	
2	F		52	F		102	F	
3	Cl		53	Cl		103	Cl	
4	CH ₃		54	CH ₃		104	CH ₃	
5	CH ₃ O		55	CH ₃ O		105	CH ₃ O	
6	H		56	H		106	H	
7	F		57	F		107	F	
8	Cl		58	Cl		108	Cl	
9	CH ₃		59	CH ₃		109	CH ₃	
10	CH ₃ O		60	CH ₃ O		110	CH ₃ O	
11	H		61	H		111	H	
12	F		62	F		112	F	
13	Cl		63	Cl		113	Cl	
14	CH ₃		64	CH ₃		114	CH ₃	
15	CH ₃ O		65	CH ₃ O		115	CH ₃ O	
16	H		66	H		116	H	
17	F		67	F		117	F	
18	Cl		68	Cl		118	Cl	
19	CH ₃		69	CH ₃		119	CH ₃	
20	CH ₃ O		70	CH ₃ O		120	CH ₃ O	
21	H		71	H		121	H	
22	F		72	F		122	F	
23	Cl		73	Cl		123	Cl	
24	CH ₃		74	CH ₃		124	CH ₃	
25	CH ₃ O		75	CH ₃ O		125	CH ₃ O	
26	H		76	H		126	H	
27	F		77	F		127	F	
28	Cl		78	Cl		128	Cl	
29	CH ₃		79	CH ₃		129	CH ₃	
30	CH ₃ O		80	CH ₃ O		130	CH ₃ O	
31	H		81	H		131	H	
32	F		82	F		132	F	
33	Cl		83	Cl		133	Cl	
34	CH ₃		84	CH ₃		134	CH ₃	
35	CH ₃ O		85	CH ₃ O		135	CH ₃ O	
36	H		86	H		136	H	
37	F		87	F		137	F	
38	Cl		88	Cl		138	Cl	
39	CH ₃		89	CH ₃		139	CH ₃	
40	CH ₃ O		90	CH ₃ O		140	CH ₃ O	
41	H		91	H		141	H	
42	F		92	F		142	F	
43	Cl		93	Cl		143	Cl	
44	CH ₃		94	CH ₃		144	CH ₃	
45	CH ₃ O		95	CH ₃ O		145	CH ₃ O	
46	H		96	H		146	H	
47	F		97	F		147	F	
48	Cl		98	Cl		148	Cl	
49	CH ₃		99	CH ₃		149	CH ₃	
50	CH ₃ O		100	CH ₃ O		150	CH ₃ O	

【0153】

【表 8】

表 8

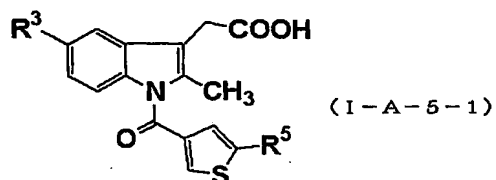


番号	R ³	-R ⁵	番号	R ³	-R ⁵	番号	R ³	-R ⁵
1	H		51	H		101	H	
2	F		52	F		102	F	
3	Cl		53	Cl		103	Cl	
4	CH ₃		54	CH ₃		104	CH ₃	
5	CH ₃ O		55	CH ₃ O		105	CH ₃ O	
6	H		56	H		106	H	
7	F		57	F		107	F	
8	Cl		58	Cl		108	Cl	
9	CH ₃		59	CH ₃		109	CH ₃	
10	CH ₃ O		60	CH ₃ O		110	CH ₃ O	
11	H		61	H		111	H	
12	F		62	F		112	F	
13	Cl		63	Cl		113	Cl	
14	CH ₃		64	CH ₃		114	CH ₃	
15	CH ₃ O		65	CH ₃ O		115	CH ₃ O	
16	H		66	H		116	H	
17	F		67	F		117	F	
18	Cl		68	Cl		118	Cl	
19	CH ₃		69	CH ₃		119	CH ₃	
20	CH ₃ O		70	CH ₃ O		120	CH ₃ O	
21	H		71	H		121	H	
22	F		72	F		122	F	
23	Cl		73	Cl		123	Cl	
24	CH ₃		74	CH ₃		124	CH ₃	
25	CH ₃ O		75	CH ₃ O		125	CH ₃ O	
26	H		76	H		126	H	
27	F		77	F		127	F	
28	Cl		78	Cl		128	Cl	
29	CH ₃		79	CH ₃		129	CH ₃	
30	CH ₃ O		80	CH ₃ O		130	CH ₃ O	
31	H		81	H		131	H	
32	F		82	F		132	F	
33	Cl		83	Cl		133	Cl	
34	CH ₃		84	CH ₃		134	CH ₃	
35	CH ₃ O		85	CH ₃ O		135	CH ₃ O	
36	H		86	H		136	H	
37	F		87	F		137	F	
38	Cl		88	Cl		138	Cl	
39	CH ₃		89	CH ₃		139	CH ₃	
40	CH ₃ O		90	CH ₃ O		140	CH ₃ O	
41	H		91	H		141	H	
42	F		92	F		142	F	
43	Cl		93	Cl		143	Cl	
44	CH ₃		94	CH ₃		144	CH ₃	
45	CH ₃ O		95	CH ₃ O		145	CH ₃ O	
46	H		96	H		146	H	
47	F		97	F		147	F	
48	Cl		98	Cl		148	Cl	
49	CH ₃		99	CH ₃		149	CH ₃	
50	CH ₃ O		100	CH ₃ O		150	CH ₃ O	

【0154】

【表 9】

表 9

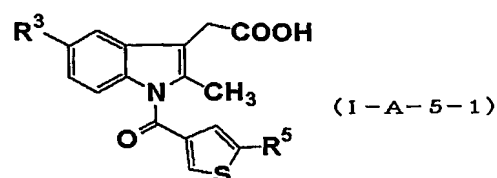


番号 R ³	-R ⁶	番号 R ³	-R ⁵	番号 R ³	-R ⁵
1 H 2 F 3 Cl 4 CH ₃ 5 CH ₃ O		51 H 52 F 53 Cl 54 CH ₃ 55 CH ₃ O		101 H 102 F 103 Cl 104 CH ₃ 105 CH ₃ O	
6 H 7 F 8 Cl 9 CH ₃ 10 CH ₃ O		56 H 57 F 58 Cl 59 CH ₃ 60 CH ₃ O		106 H 107 F 108 Cl 109 CH ₃ 110 CH ₃ O	
11 H 12 F 13 Cl 14 CH ₃ 15 CH ₃ O		61 H 62 F 63 Cl 64 CH ₃ 65 CH ₃ O		111 H 112 F 113 Cl 114 CH ₃ 115 CH ₃ O	
16 H 17 F 18 Cl 19 CH ₃ 20 CH ₃ O		66 H 67 F 68 Cl 69 CH ₃ 70 CH ₃ O		116 H 117 F 118 Cl 119 CH ₃ 120 CH ₃ O	
21 H 22 F 23 Cl 24 CH ₃ 25 CH ₃ O		71 H 72 F 73 Cl 74 CH ₃ 75 CH ₃ O		121 H 122 F 123 Cl 124 CH ₃ 125 CH ₃ O	
26 H 27 F 28 Cl 29 CH ₃ 30 CH ₃ O		76 H 77 F 78 Cl 79 CH ₃ 80 CH ₃ O		126 H 127 F 128 Cl 129 CH ₃ 130 CH ₃ O	
31 H 32 F 33 Cl 34 CH ₃ 35 CH ₃ O		81 H 82 F 83 Cl 84 CH ₃ 85 CH ₃ O		131 H 132 F 133 Cl 134 CH ₃ 135 CH ₃ O	
36 H 37 F 38 Cl 39 CH ₃ 40 CH ₃ O		86 H 87 F 88 Cl 89 CH ₃ 90 CH ₃ O		136 H 137 F 138 Cl 139 CH ₃ 140 CH ₃ O	
41 H 42 F 43 Cl 44 CH ₃ 45 CH ₃ O		91 H 92 F 93 Cl 94 CH ₃ 95 CH ₃ O		141 H 142 F 143 Cl 144 CH ₃ 145 CH ₃ O	
46 H 47 F 48 Cl 49 CH ₃ 50 CH ₃ O		96 H 97 F 98 Cl 99 CH ₃ 100 CH ₃ O		146 H 147 F 148 Cl 149 CH ₃ 150 CH ₃ O	

【0155】

【表 10】

表 10

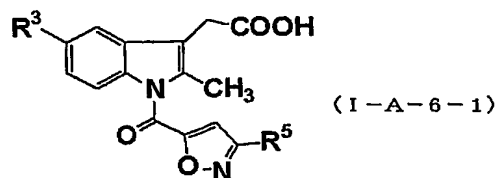


番号 R ³	-R ⁵	番号 R ³	-R ⁵	番号 R ³	-R ⁵
1 H 2 F 3 Cl 4 CH ₃ 5 CH ₃ O		51 H 52 F 53 Cl 54 CH ₃ 55 CH ₃ O		101 H 102 F 103 Cl 104 CH ₃ 105 CH ₃ O	
6 H 7 F 8 Cl 9 CH ₃ 10 CH ₃ O		56 H 57 F 58 Cl 59 CH ₃ 60 CH ₃ O		106 H 107 F 108 Cl 109 CH ₃ 110 CH ₃ O	
11 H 12 F 13 Cl 14 CH ₃ 15 CH ₃ O		61 H 62 F 63 Cl 64 CH ₃ 65 CH ₃ O		111 H 112 F 113 Cl 114 CH ₃ 115 CH ₃ O	
16 H 17 F 18 Cl 19 CH ₃ 20 CH ₃ O		66 H 67 F 68 Cl 69 CH ₃ 70 CH ₃ O		116 H 117 F 118 Cl 119 CH ₃ 120 CH ₃ O	
21 H 22 F 23 Cl 24 CH ₃ 25 CH ₃ O		71 H 72 F 73 Cl 74 CH ₃ 75 CH ₃ O		121 H 122 F 123 Cl 124 CH ₃ 125 CH ₃ O	
26 H 27 F 28 Cl 29 CH ₃ 30 CH ₃ O		76 H 77 F 78 Cl 79 CH ₃ 80 CH ₃ O		126 H 127 F 128 Cl 129 CH ₃ 130 CH ₃ O	
31 H 32 F 33 Cl 34 CH ₃ 35 CH ₃ O		81 H 82 F 83 Cl 84 CH ₃ 85 CH ₃ O		131 H 132 F 133 Cl 134 CH ₃ 135 CH ₃ O	
36 H 37 F 38 Cl 39 CH ₃ 40 CH ₃ O		86 H 87 F 88 Cl 89 CH ₃ 90 CH ₃ O		136 H 137 F 138 Cl 139 CH ₃ 140 CH ₃ O	
41 H 42 F 43 Cl 44 CH ₃ 45 CH ₃ O		91 H 92 F 93 Cl 94 CH ₃ 95 CH ₃ O		141 H 142 F 143 Cl 144 CH ₃ 145 CH ₃ O	
46 H 47 F 48 Cl 49 CH ₃ 50 CH ₃ O		96 H 97 F 98 Cl 99 CH ₃ 100 CH ₃ O		146 H 147 F 148 Cl 149 CH ₃ 150 CH ₃ O	

【0156】

【表 11】

表 11

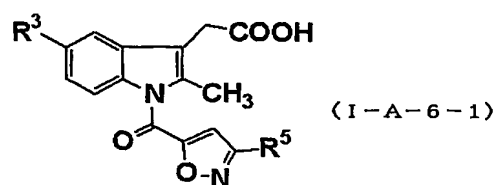


番号 R ³	-R ⁵	番号 R ³	-R ⁵	番号 R ³	-R ⁵
1 H		51 H		101 H	
2 F		52 F		102 F	
3 Cl		53 Cl		103 Cl	
4 CH ₃		54 CH ₃		104 CH ₃	
5 CH ₃ O		55 CH ₃ O		105 CH ₃ O	
6 H		56 H		106 H	
7 F		57 F		107 F	
8 Cl		58 Cl		108 Cl	
9 CH ₃		59 CH ₃		109 CH ₃	
10 CH ₃ O		60 CH ₃ O		110 CH ₃ O	
11 H		61 H		111 H	
12 F		62 F		112 F	
13 Cl		63 Cl		113 Cl	
14 CH ₃		64 CH ₃		114 CH ₃	
15 CH ₃ O		65 CH ₃ O		115 CH ₃ O	
16 H		66 H		116 H	
17 F		67 F		117 F	
18 Cl		68 Cl		118 Cl	
19 CH ₃		69 CH ₃		119 CH ₃	
20 CH ₃ O		70 CH ₃ O		120 CH ₃ O	
21 H		71 H		121 H	
22 F		72 F		122 F	
23 Cl		73 Cl		123 Cl	
24 CH ₃		74 CH ₃		124 CH ₃	
25 CH ₃ O		75 CH ₃ O		125 CH ₃ O	
26 H		76 H		126 H	
27 F		77 F		127 F	
28 Cl		78 Cl		128 Cl	
29 CH ₃		79 CH ₃		129 CH ₃	
30 CH ₃ O		80 CH ₃ O		130 CH ₃ O	
31 H		81 H		131 H	
32 F		82 F		132 F	
33 Cl		83 Cl		133 Cl	
34 CH ₃		84 CH ₃		134 CH ₃	
35 CH ₃ O		85 CH ₃ O		135 CH ₃ O	
36 H		86 H		136 H	
37 F		87 F		137 F	
38 Cl		88 Cl		138 Cl	
39 CH ₃		89 CH ₃		139 CH ₃	
40 CH ₃ O		90 CH ₃ O		140 CH ₃ O	
41 H		91 H		141 H	
42 F		92 F		142 F	
43 Cl		93 Cl		143 Cl	
44 CH ₃		94 CH ₃		144 CH ₃	
45 CH ₃ O		95 CH ₃ O		145 CH ₃ O	
46 H		96 H		146 H	
47 F		97 F		147 F	
48 Cl		98 Cl		148 Cl	
49 CH ₃		99 CH ₃		149 CH ₃	
50 CH ₃ O		100 CH ₃ O		150 CH ₃ O	

【0157】

【表 12】

表 12

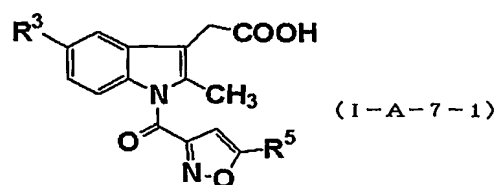


番号 R ³	-R ⁵	番号 R ³	-R ⁵	番号 R ³	-R ⁵
1 H 2 F 3 Cl 4 CH ₃ 5 CH ₃ O		51 H 52 F 53 Cl 54 CH ₃ 55 CH ₃ O		101 H 102 F 103 Cl 104 CH ₃ 105 CH ₃ O	
6 H 7 F 8 Cl 9 CH ₃ 10 CH ₃ O		56 H 57 F 58 Cl 59 CH ₃ 60 CH ₃ O		106 H 107 F 108 Cl 109 CH ₃ 110 CH ₃ O	
11 H 12 F 13 Cl 14 CH ₃ 15 CH ₃ O		61 H 62 F 63 Cl 64 CH ₃ 65 CH ₃ O		111 H 112 F 113 Cl 114 CH ₃ 115 CH ₃ O	
16 H 17 F 18 Cl 19 CH ₃ 20 CH ₃ O		66 H 67 F 68 Cl 69 CH ₃ 70 CH ₃ O		116 H 117 F 118 Cl 119 CH ₃ 120 CH ₃ O	
21 H 22 F 23 Cl 24 CH ₃ 25 CH ₃ O		71 H 72 F 73 Cl 74 CH ₃ 75 CH ₃ O		121 H 122 F 123 Cl 124 CH ₃ 125 CH ₃ O	
26 H 27 F 28 Cl 29 CH ₃ 30 CH ₃ O		76 H 77 F 78 Cl 79 CH ₃ 80 CH ₃ O		126 H 127 F 128 Cl 129 CH ₃ 130 CH ₃ O	
31 H 32 F 33 Cl 34 CH ₃ 35 CH ₃ O		81 H 82 F 83 Cl 84 CH ₃ 85 CH ₃ O		131 H 132 F 133 Cl 134 CH ₃ 135 CH ₃ O	
36 H 37 F 38 Cl 39 CH ₃ 40 CH ₃ O		86 H 87 F 88 Cl 89 CH ₃ 90 CH ₃ O		136 H 137 F 138 Cl 139 CH ₃ 140 CH ₃ O	
41 H 42 F 43 Cl 44 CH ₃ 45 CH ₃ O		91 H 92 F 93 Cl 94 CH ₃ 95 CH ₃ O		141 H 142 F 143 Cl 144 CH ₃ 145 CH ₃ O	
46 H 47 F 48 Cl 49 CH ₃ 50 CH ₃ O		96 H 97 F 98 Cl 99 CH ₃ 100 CH ₃ O		146 H 147 F 148 Cl 149 CH ₃ 150 CH ₃ O	

【0158】

【表 13】

表 13

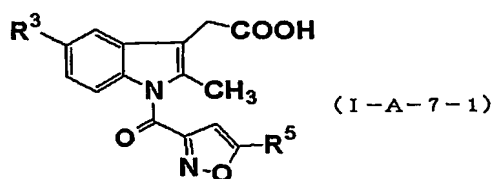


番号 R³	-R⁵	番号 R³	-R⁵	番号 R³	-R⁵
1 H 2 F 3 Cl 4 CH₃ 5 CH₃O		51 H 52 F 53 Cl 54 CH₃ 55 CH₃O		101 H 102 F 103 Cl 104 CH₃ 105 CH₃O	
6 H 7 F 8 Cl 9 CH₃ 10 CH₃O		56 H 57 F 58 Cl 59 CH₃ 60 CH₃O		106 H 107 F 108 Cl 109 CH₃ 110 CH₃O	
11 H 12 F 13 Cl 14 CH₃ 15 CH₃O		61 H 62 F 63 Cl 64 CH₃ 65 CH₃O		111 H 112 F 113 Cl 114 CH₃ 115 CH₃O	
16 H 17 F 18 Cl 19 CH₃ 20 CH₃O		66 H 67 F 68 Cl 69 CH₃ 70 CH₃O		116 H 117 F 118 Cl 119 CH₃ 120 CH₃O	
21 H 22 F 23 Cl 24 CH₃ 25 CH₃O		71 H 72 F 73 Cl 74 CH₃ 75 CH₃O		121 H 122 F 123 Cl 124 CH₃ 125 CH₃O	
26 H 27 F 28 Cl 29 CH₃ 30 CH₃O		76 H 77 F 78 Cl 79 CH₃ 80 CH₃O		126 H 127 F 128 Cl 129 CH₃ 130 CH₃O	
31 H 32 F 33 Cl 34 CH₃ 35 CH₃O		81 H 82 F 83 Cl 84 CH₃ 85 CH₃O		131 H 132 F 133 Cl 134 CH₃ 135 CH₃O	
36 H 37 F 38 Cl 39 CH₃ 40 CH₃O		86 H 87 F 88 Cl 89 CH₃ 90 CH₃O		136 H 137 F 138 Cl 139 CH₃ 140 CH₃O	
41 H 42 F 43 Cl 44 CH₃ 45 CH₃O		91 H 92 F 93 Cl 94 CH₃ 95 CH₃O		141 H 142 F 143 Cl 144 CH₃ 145 CH₃O	
46 H 47 F 48 Cl 49 CH₃ 50 CH₃O		96 H 97 F 98 Cl 99 CH₃ 100 CH₃O		146 H 147 F 148 Cl 149 CH₃ 150 CH₃O	

【0159】

【表 14】

表 14

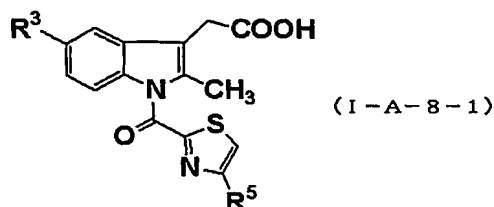


番号 R ³	-R ⁵	番号 R ³	-R ⁵	番号 R ³	-R ⁵
1 H		51 H		101 H	
2 F		52 F		102 F	
3 Cl		53 Cl		103 Cl	
4 CH ₃		54 CH ₃		104 CH ₃	
5 CH ₃ O		55 CH ₃ O		105 CH ₃ O	
6 H		56 H		106 H	
7 F		57 F		107 F	
8 Cl		58 Cl		108 Cl	
9 CH ₃		59 CH ₃		109 CH ₃	
10 CH ₃ O		60 CH ₃ O		110 CH ₃ O	
11 H		61 H		111 H	
12 F		62 F		112 F	
13 Cl		63 Cl		113 Cl	
14 CH ₃		64 CH ₃		114 CH ₃	
15 CH ₃ O		65 CH ₃ O		115 CH ₃ O	
16 H		66 H		116 H	
17 F		67 F		117 F	
18 Cl		68 Cl		118 Cl	
19 CH ₃		69 CH ₃		119 CH ₃	
20 CH ₃ O		70 CH ₃ O		120 CH ₃ O	
21 H		71 H		121 H	
22 F		72 F		122 F	
23 Cl		73 Cl		123 Cl	
24 CH ₃		74 CH ₃		124 CH ₃	
25 CH ₃ O		75 CH ₃ O		125 CH ₃ O	
26 H		76 H		126 H	
27 F		77 F		127 F	
28 Cl		78 Cl		128 Cl	
29 CH ₃		79 CH ₃		129 CH ₃	
30 CH ₃ O		80 CH ₃ O		130 CH ₃ O	
31 H		81 H		131 H	
32 F		82 F		132 F	
33 Cl		83 Cl		133 Cl	
34 CH ₃		84 CH ₃		134 CH ₃	
35 CH ₃ O		85 CH ₃ O		135 CH ₃ O	
36 H		86 H		136 H	
37 F		87 F		137 F	
38 Cl		88 Cl		138 Cl	
39 CH ₃		89 CH ₃		139 CH ₃	
40 CH ₃ O		90 CH ₃ O		140 CH ₃ O	
41 H		91 H		141 H	
42 F		92 F		142 F	
43 Cl		93 Cl		143 Cl	
44 CH ₃		94 CH ₃		144 CH ₃	
45 CH ₃ O		95 CH ₃ O		145 CH ₃ O	
46 H		96 H		146 H	
47 F		97 F		147 F	
48 Cl		98 Cl		148 Cl	
49 CH ₃		99 CH ₃		149 CH ₃	
50 CH ₃ O		100 CH ₃ O		150 CH ₃ O	

【0160】

【表 15】

表 15

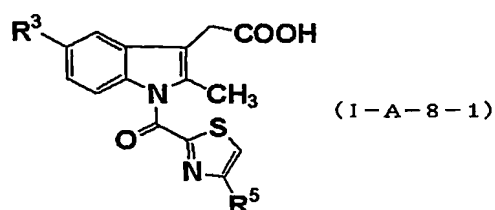


番号	R ³	-R ⁵	番号	R ³	-R ⁵	番号	R ³	-R ⁵
1	H		51	H		101	H	
2	F		52	F		102	F	
3	Cl		53	Cl		103	Cl	
4	CH ₃		54	CH ₃		104	CH ₃	
5	CH ₃ O		55	CH ₃ O		105	CH ₃ O	
6	H		56	H		106	H	
7	F		57	F		107	F	
8	Cl		58	Cl		108	Cl	
9	CH ₃		59	CH ₃		109	CH ₃	
10	CH ₃ O		60	CH ₃ O		110	CH ₃ O	
11	H		61	H		111	H	
12	F		62	F		112	F	
13	Cl		63	Cl		113	Cl	
14	CH ₃		64	CH ₃		114	CH ₃	
15	CH ₃ O		65	CH ₃ O		115	CH ₃ O	
16	H		66	H		116	H	
17	F		67	F		117	F	
18	Cl		68	Cl		118	Cl	
19	CH ₃		69	CH ₃		119	CH ₃	
20	CH ₃ O		70	CH ₃ O		120	CH ₃ O	
21	H		71	H		121	H	
22	F		72	F		122	F	
23	Cl		73	Cl		123	Cl	
24	CH ₃		74	CH ₃		124	CH ₃	
25	CH ₃ O		75	CH ₃ O		125	CH ₃ O	
26	H		76	H		126	H	
27	F		77	F		127	F	
28	Cl		78	Cl		128	Cl	
29	CH ₃		79	CH ₃		129	CH ₃	
30	CH ₃ O		80	CH ₃ O		130	CH ₃ O	
31	H		81	H		131	H	
32	F		82	F		132	F	
33	Cl		83	Cl		133	Cl	
34	CH ₃		84	CH ₃		134	CH ₃	
35	CH ₃ O		85	CH ₃ O		135	CH ₃ O	
36	H		86	H		136	H	
37	F		87	F		137	F	
38	Cl		88	Cl		138	Cl	
39	CH ₃		89	CH ₃		139	CH ₃	
40	CH ₃ O		90	CH ₃ O		140	CH ₃ O	
41	H		91	H		141	H	
42	F		92	F		142	F	
43	Cl		93	Cl		143	Cl	
44	CH ₃		94	CH ₃		144	CH ₃	
45	CH ₃ O		95	CH ₃ O		145	CH ₃ O	
46	H		96	H		146	H	
47	F		97	F		147	F	
48	Cl		98	Cl		148	Cl	
49	CH ₃		99	CH ₃		149	CH ₃	
50	CH ₃ O		100	CH ₃ O		150	CH ₃ O	

【0161】

【表 16】

表 16

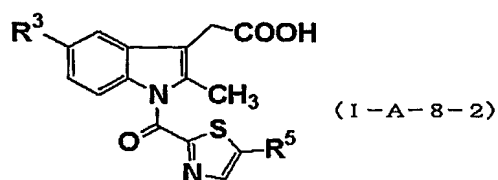


番号 R ³	-R ⁵	番号 R ³	-R ⁵	番号 R ³	-R ⁵
1 H 2 F 3 Cl 4 CH ₃ 5 CH ₃ O		51 H 52 F 53 Cl 54 CH ₃ 55 CH ₃ O		101 H 102 F 103 Cl 104 CH ₃ 105 CH ₃ O	
6 H 7 F 8 Cl 9 CH ₃ 10 CH ₃ O		56 H 57 F 58 Cl 59 CH ₃ 60 CH ₃ O		106 H 107 F 108 Cl 109 CH ₃ 110 CH ₃ O	
11 H 12 F 13 Cl 14 CH ₃ 15 CH ₃ O		61 H 62 F 63 Cl 64 CH ₃ 65 CH ₃ O		111 H 112 F 113 Cl 114 CH ₃ 115 CH ₃ O	
16 H 17 F 18 Cl 19 CH ₃ 20 CH ₃ O		66 H 67 F 68 Cl 69 CH ₃ 70 CH ₃ O		116 H 117 F 118 Cl 119 CH ₃ 120 CH ₃ O	
21 H 22 F 23 Cl 24 CH ₃ 25 CH ₃ O		71 H 72 F 73 Cl 74 CH ₃ 75 CH ₃ O		121 H 122 F 123 Cl 124 CH ₃ 125 CH ₃ O	
26 H 27 F 28 Cl 29 CH ₃ 30 CH ₃ O		76 H 77 F 78 Cl 79 CH ₃ 80 CH ₃ O		126 H 127 F 128 Cl 129 CH ₃ 130 CH ₃ O	
31 H 32 F 33 Cl 34 CH ₃ 35 CH ₃ O		81 H 82 F 83 Cl 84 CH ₃ 85 CH ₃ O		131 H 132 F 133 Cl 134 CH ₃ 135 CH ₃ O	
36 H 37 F 38 Cl 39 CH ₃ 40 CH ₃ O		86 H 87 F 88 Cl 89 CH ₃ 90 CH ₃ O		136 H 137 F 138 Cl 139 CH ₃ 140 CH ₃ O	
41 H 42 F 43 Cl 44 CH ₃ 45 CH ₃ O		91 H 92 F 93 Cl 94 CH ₃ 95 CH ₃ O		141 H 142 F 143 Cl 144 CH ₃ 145 CH ₃ O	
46 H 47 F 48 Cl 49 CH ₃ 50 CH ₃ O		96 H 97 F 98 Cl 99 CH ₃ 100 CH ₃ O		146 H 147 F 148 Cl 149 CH ₃ 150 CH ₃ O	

【0162】

【表 17】

表 17

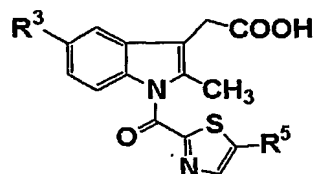


番号 R ³	-R ⁵	番号 R ³	-R ⁵	番号 R ³	-R ⁵
1 H 2 F 3 Cl 4 CH ₃ 5 CH ₃ O		51 H 52 F 53 Cl 54 CH ₃ 55 CH ₃ O		101 H 102 F 103 Cl 104 CH ₃ 105 CH ₃ O	
6 H 7 F 8 Cl 9 CH ₃ 10 CH ₃ O		56 H 57 F 58 Cl 59 CH ₃ 60 CH ₃ O		106 H 107 F 108 Cl 109 CH ₃ 110 CH ₃ O	
11 H 12 F 13 Cl 14 CH ₃ 15 CH ₃ O		61 H 62 F 63 Cl 64 CH ₃ 65 CH ₃ O		111 H 112 F 113 Cl 114 CH ₃ 115 CH ₃ O	
16 H 17 F 18 Cl 19 CH ₃ 20 CH ₃ O		66 H 67 F 68 Cl 69 CH ₃ 70 CH ₃ O		116 H 117 F 118 Cl 119 CH ₃ 120 CH ₃ O	
21 H 22 F 23 Cl 24 CH ₃ 25 CH ₃ O		71 H 72 F 73 Cl 74 CH ₃ 75 CH ₃ O		121 H 122 F 123 Cl 124 CH ₃ 125 CH ₃ O	
26 H 27 F 28 Cl 29 CH ₃ 30 CH ₃ O		76 H 77 F 78 Cl 79 CH ₃ 80 CH ₃ O		126 H 127 F 128 Cl 129 CH ₃ 130 CH ₃ O	
31 H 32 F 33 Cl 34 CH ₃ 35 CH ₃ O		81 H 82 F 83 Cl 84 CH ₃ 85 CH ₃ O		131 H 132 F 133 Cl 134 CH ₃ 135 CH ₃ O	
36 H 37 F 38 Cl 39 CH ₃ 40 CH ₃ O		86 H 87 F 88 Cl 89 CH ₃ 90 CH ₃ O		136 H 137 F 138 Cl 139 CH ₃ 140 CH ₃ O	
41 H 42 F 43 Cl 44 CH ₃ 45 CH ₃ O		91 H 92 F 93 Cl 94 CH ₃ 95 CH ₃ O		141 H 142 F 143 Cl 144 CH ₃ 145 CH ₃ O	
46 H 47 F 48 Cl 49 CH ₃ 50 CH ₃ O		96 H 97 F 98 Cl 99 CH ₃ 100 CH ₃ O		146 H 147 F 148 Cl 149 CH ₃ 150 CH ₃ O	

【0163】

【表 18】

表 18



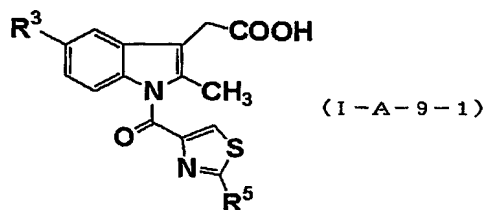
(I-A-8-2)

番号 R³	-R⁵	番号 R³	-R⁵	番号 R³	-R⁵
1 H 2 F 3 Cl 4 CH₃ 5 CH₃O		51 H 52 F 53 Cl 54 CH₃ 55 CH₃O		101 H 102 F 103 Cl 104 CH₃ 105 CH₃O	
6 H 7 F 8 Cl 9 CH₃ 10 CH₃O		56 H 57 F 58 Cl 59 CH₃ 60 CH₃O		106 H 107 F 108 Cl 109 CH₃ 110 CH₃O	
11 H 12 F 13 Cl 14 CH₃ 15 CH₃O		61 H 62 F 63 Cl 64 CH₃ 65 CH₃O		111 H 112 F 113 Cl 114 CH₃ 115 CH₃O	
16 H 17 F 18 Cl 19 CH₃ 20 CH₃O		66 H 67 F 68 Cl 69 CH₃ 70 CH₃O		116 H 117 F 118 Cl 119 CH₃ 120 CH₃O	
21 H 22 F 23 Cl 24 CH₃ 25 CH₃O		71 H 72 F 73 Cl 74 CH₃ 75 CH₃O		121 H 122 F 123 Cl 124 CH₃ 125 CH₃O	
26 H 27 F 28 Cl 29 CH₃ 30 CH₃O		76 H 77 F 78 Cl 79 CH₃ 80 CH₃O		126 H 127 F 128 Cl 129 CH₃ 130 CH₃O	
31 H 32 F 33 Cl 34 CH₃ 35 CH₃O		81 H 82 F 83 Cl 84 CH₃ 85 CH₃O		131 H 132 F 133 Cl 134 CH₃ 135 CH₃O	
36 H 37 F 38 Cl 39 CH₃ 40 CH₃O		86 H 87 F 88 Cl 89 CH₃ 90 CH₃O		136 H 137 F 138 Cl 139 CH₃ 140 CH₃O	
41 H 42 F 43 Cl 44 CH₃ 45 CH₃O		91 H 92 F 93 Cl 94 CH₃ 95 CH₃O		141 H 142 F 143 Cl 144 CH₃ 145 CH₃O	
46 H 47 F 48 Cl 49 CH₃ 50 CH₃O		96 H 97 F 98 Cl 99 CH₃ 100 CH₃O		146 H 147 F 148 Cl 149 CH₃ 150 CH₃O	

【0164】

【表 19】

表 19

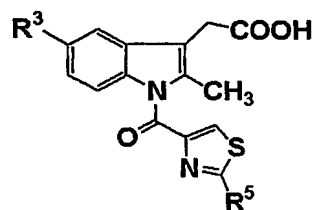


番号 R ³	-R ⁵	番号 R ³	-R ⁵	番号 R ³	-R ⁵
1 H 2 F 3 Cl 4 CH ₃ 5 CH ₃ O		51 H 52 F 53 Cl 54 CH ₃ 55 CH ₃ O		101 H 102 F 103 Cl 104 CH ₃ 105 CH ₃ O	
6 H 7 F 8 Cl 9 CH ₃ 10 CH ₃ O		56 H 57 F 58 Cl 59 CH ₃ 60 CH ₃ O		106 H 107 F 108 Cl 109 CH ₃ 110 CH ₃ O	
11 H 12 F 13 Cl 14 CH ₃ 15 CH ₃ O		61 H 62 F 63 Cl 64 CH ₃ 65 CH ₃ O		111 H 112 F 113 Cl 114 CH ₃ 115 CH ₃ O	
16 H 17 F 18 Cl 19 CH ₃ 20 CH ₃ O		66 H 67 F 68 Cl 69 CH ₃ 70 CH ₃ O		116 H 117 F 118 Cl 119 CH ₃ 120 CH ₃ O	
21 H 22 F 23 Cl 24 CH ₃ 25 CH ₃ O		71 H 72 F 73 Cl 74 CH ₃ 75 CH ₃ O		121 H 122 F 123 Cl 124 CH ₃ 125 CH ₃ O	
26 H 27 F 28 Cl 29 CH ₃ 30 CH ₃ O		76 H 77 F 78 Cl 79 CH ₃ 80 CH ₃ O		126 H 127 F 128 Cl 129 CH ₃ 130 CH ₃ O	
31 H 32 F 33 Cl 34 CH ₃ 35 CH ₃ O		81 H 82 F 83 Cl 84 CH ₃ 85 CH ₃ O		131 H 132 F 133 Cl 134 CH ₃ 135 CH ₃ O	
36 H 37 F 38 Cl 39 CH ₃ 40 CH ₃ O		86 H 87 F 88 Cl 89 CH ₃ 90 CH ₃ O		136 H 137 F 138 Cl 139 CH ₃ 140 CH ₃ O	
41 H 42 F 43 Cl 44 CH ₃ 45 CH ₃ O		91 H 92 F 93 Cl 94 CH ₃ 95 CH ₃ O		141 H 142 F 143 Cl 144 CH ₃ 145 CH ₃ O	
46 H 47 F 48 Cl 49 CH ₃ 50 CH ₃ O		96 H 97 F 98 Cl 99 CH ₃ 100 CH ₃ O		146 H 147 F 148 Cl 149 CH ₃ 150 CH ₃ O	

【0165】

【表 20】

表 20



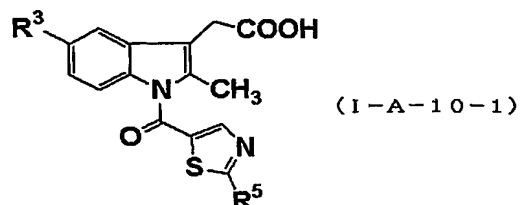
(I-A-9-1)

番号 R³	-R⁵	番号 R³	-R⁵	番号 R³	-R⁵
1 H 2 F 3 Cl 4 CH₃ 5 CH₃O		51 H 52 F 53 Cl 54 CH₃ 55 CH₃O		101 H 102 F 103 Cl 104 CH₃ 105 CH₃O	
6 H 7 F 8 Cl 9 CH₃ 10 CH₃O		56 H 57 F 58 Cl 59 CH₃ 60 CH₃O		106 H 107 F 108 Cl 109 CH₃ 110 CH₃O	
11 H 12 F 13 Cl 14 CH₃ 15 CH₃O		61 H 62 F 63 Cl 64 CH₃ 65 CH₃O		111 H 112 F 113 Cl 114 CH₃ 115 CH₃O	
16 H 17 F 18 Cl 19 CH₃ 20 CH₃O		66 H 67 F 68 Cl 69 CH₃ 70 CH₃O		116 H 117 F 118 Cl 119 CH₃ 120 CH₃O	
21 H 22 F 23 Cl 24 CH₃ 25 CH₃O		71 H 72 F 73 Cl 74 CH₃ 75 CH₃O		121 H 122 F 123 Cl 124 CH₃ 125 CH₃O	
26 H 27 F 28 Cl 29 CH₃ 30 CH₃O		76 H 77 F 78 Cl 79 CH₃ 80 CH₃O		126 H 127 F 128 Cl 129 CH₃ 130 CH₃O	
31 H 32 F 33 Cl 34 CH₃ 35 CH₃O		81 H 82 F 83 Cl 84 CH₃ 85 CH₃O		131 H 132 F 133 Cl 134 CH₃ 135 CH₃O	
36 H 37 F 38 Cl 39 CH₃ 40 CH₃O		86 H 87 F 88 Cl 89 CH₃ 90 CH₃O		136 H 137 F 138 Cl 139 CH₃ 140 CH₃O	
41 H 42 F 43 Cl 44 CH₃ 45 CH₃O		91 H 92 F 93 Cl 94 CH₃ 95 CH₃O		141 H 142 F 143 Cl 144 CH₃ 145 CH₃O	
46 H 47 F 48 Cl 49 CH₃ 50 CH₃O		96 H 97 F 98 Cl 99 CH₃ 100 CH₃O		146 H 147 F 148 Cl 149 CH₃ 150 CH₃O	

【0166】

【表 21】

表 21

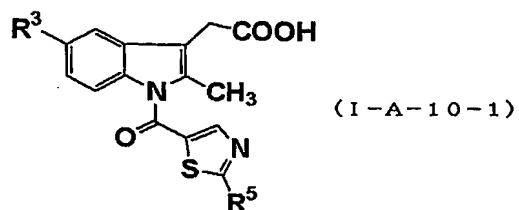


番号	R ³	-R ⁵	番号	R ³	-R ⁵	番号	R ³	-R ⁵
1	H		51	H		101	H	
2	F		52	F		102	F	
3	Cl		53	Cl		103	Cl	
4	CH ₃		54	CH ₃		104	CH ₃	
5	CH ₃ O		55	CH ₃ O		105	CH ₃ O	
6	H		56	H		106	H	
7	F		57	F		107	F	
8	Cl		58	Cl		108	Cl	
9	CH ₃		59	CH ₃		109	CH ₃	
10	CH ₃ O		60	CH ₃ O		110	CH ₃ O	
11	H		61	H		111	H	
12	F		62	F		112	F	
13	Cl		63	Cl		113	Cl	
14	CH ₃		64	CH ₃		114	CH ₃	
15	CH ₃ O		65	CH ₃ O		115	CH ₃ O	
16	H		66	H		116	H	
17	F		67	F		117	F	
18	Cl		68	Cl		118	Cl	
19	CH ₃		69	CH ₃		119	CH ₃	
20	CH ₃ O		70	CH ₃ O		120	CH ₃ O	
21	H		71	H		121	H	
22	F		72	F		122	F	
23	Cl		73	Cl		123	Cl	
24	CH ₃		74	CH ₃		124	CH ₃	
25	CH ₃ O		75	CH ₃ O		125	CH ₃ O	
26	H		76	H		126	H	
27	F		77	F		127	F	
28	Cl		78	Cl		128	Cl	
29	CH ₃		79	CH ₃		129	CH ₃	
30	CH ₃ O		80	CH ₃ O		130	CH ₃ O	
31	H		81	H		131	H	
32	F		82	F		132	F	
33	Cl		83	Cl		133	Cl	
34	CH ₃		84	CH ₃		134	CH ₃	
35	CH ₃ O		85	CH ₃ O		135	CH ₃ O	
36	H		86	H		136	H	
37	F		87	F		137	F	
38	Cl		88	Cl		138	Cl	
39	CH ₃		89	CH ₃		139	CH ₃	
40	CH ₃ O		90	CH ₃ O		140	CH ₃ O	
41	H		91	H		141	H	
42	F		92	F		142	F	
43	Cl		93	Cl		143	Cl	
44	CH ₃		94	CH ₃		144	CH ₃	
45	CH ₃ O		95	CH ₃ O		145	CH ₃ O	
46	H		96	H		146	H	
47	F		97	F		147	F	
48	Cl		98	Cl		148	Cl	
49	CH ₃		99	CH ₃		149	CH ₃	
50	CH ₃ O		100	CH ₃ O		150	CH ₃ O	

【0167】

【表 22】

表 22

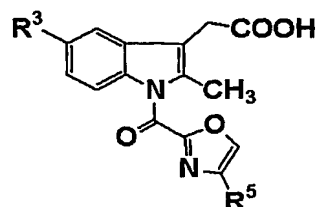


番号	R ³	-R ⁵	番号	R ³	-R ⁵	番号	R ³	-R ⁵
1	H		51	H		101	H	
2	F		52	F		102	F	
3	Cl		53	Cl		103	Cl	
4	CH ₃		54	CH ₃		104	CH ₃	
5	CH ₃ O		55	CH ₃ O		105	CH ₃ O	
6	H		56	H		106	H	
7	F		57	F		107	F	
8	Cl		58	Cl		108	Cl	
9	CH ₃		59	CH ₃		109	CH ₃	
10	CH ₃ O		60	CH ₃ O		110	CH ₃ O	
11	H		61	H		111	H	
12	F		62	F		112	F	
13	Cl		63	Cl		113	Cl	
14	CH ₃		64	CH ₃		114	CH ₃	
15	CH ₃ O		65	CH ₃ O		115	CH ₃ O	
16	H		66	H		116	H	
17	F		67	F		117	F	
18	Cl		68	Cl		118	Cl	
19	CH ₃		69	CH ₃		119	CH ₃	
20	CH ₃ O		70	CH ₃ O		120	CH ₃ O	
21	H		71	H		121	H	
22	F		72	F		122	F	
23	Cl		73	Cl		123	Cl	
24	CH ₃		74	CH ₃		124	CH ₃	
25	CH ₃ O		75	CH ₃ O		125	CH ₃ O	
26	H		76	H		126	H	
27	F		77	F		127	F	
28	Cl		78	Cl		128	Cl	
29	CH ₃		79	CH ₃		129	CH ₃	
30	CH ₃ O		80	CH ₃ O		130	CH ₃ O	
31	H		81	H		131	H	
32	F		82	F		132	F	
33	Cl		83	Cl		133	Cl	
34	CH ₃		84	CH ₃		134	CH ₃	
35	CH ₃ O		85	CH ₃ O		135	CH ₃ O	
36	H		86	H		136	H	
37	F		87	F		137	F	
38	Cl		88	Cl		138	Cl	
39	CH ₃		89	CH ₃		139	CH ₃	
40	CH ₃ O		90	CH ₃ O		140	CH ₃ O	
41	H		91	H		141	H	
42	F		92	F		142	F	
43	Cl		93	Cl		143	Cl	
44	CH ₃		94	CH ₃		144	CH ₃	
45	CH ₃ O		95	CH ₃ O		145	CH ₃ O	
46	H		96	H		146	H	
47	F		97	F		147	F	
48	Cl		98	Cl		148	Cl	
49	CH ₃		99	CH ₃		149	CH ₃	
50	CH ₃ O		100	CH ₃ O		150	CH ₃ O	

【0168】

【表 23】

表 23



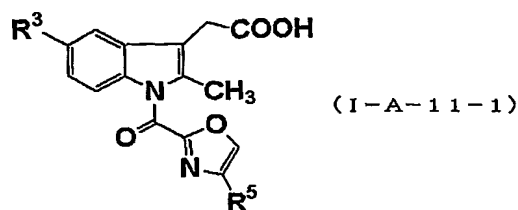
(I-A-11-1)

番号 R ³	-R ⁵	番号 R ³	-R ⁵	番号 R ³	-R ⁵
1 H 2 F 3 Cl 4 CH ₃ 5 CH ₃ O		51 H 52 F 53 Cl 54 CH ₃ 55 CH ₃ O		101 H 102 F 103 Cl 104 CH ₃ 105 CH ₃ O	
6 H 7 F 8 Cl 9 CH ₃ 10 CH ₃ O		56 H 57 F 58 Cl 59 CH ₃ 60 CH ₃ O		106 H 107 F 108 Cl 109 CH ₃ 110 CH ₃ O	
11 H 12 F 13 Cl 14 CH ₃ 15 CH ₃ O		61 H 62 F 63 Cl 64 CH ₃ 65 CH ₃ O		111 H 112 F 113 Cl 114 CH ₃ 115 CH ₃ O	
16 H 17 F 18 Cl 19 CH ₃ 20 CH ₃ O		66 H 67 F 68 Cl 69 CH ₃ 70 CH ₃ O		116 H 117 F 118 Cl 119 CH ₃ 120 CH ₃ O	
21 H 22 F 23 Cl 24 CH ₃ 25 CH ₃ O		71 H 72 F 73 Cl 74 CH ₃ 75 CH ₃ O		121 H 122 F 123 Cl 124 CH ₃ 125 CH ₃ O	
26 H 27 F 28 Cl 29 CH ₃ 30 CH ₃ O		76 H 77 F 78 Cl 79 CH ₃ 80 CH ₃ O		126 H 127 F 128 Cl 129 CH ₃ 130 CH ₃ O	
31 H 32 F 33 Cl 34 CH ₃ 35 CH ₃ O		81 H 82 F 83 Cl 84 CH ₃ 85 CH ₃ O		131 H 132 F 133 Cl 134 CH ₃ 135 CH ₃ O	
36 H 37 F 38 Cl 39 CH ₃ 40 CH ₃ O		86 H 87 F 88 Cl 89 CH ₃ 90 CH ₃ O		136 H 137 F 138 Cl 139 CH ₃ 140 CH ₃ O	
41 H 42 F 43 Cl 44 CH ₃ 45 CH ₃ O		91 H 92 F 93 Cl 94 CH ₃ 95 CH ₃ O		141 H 142 F 143 Cl 144 CH ₃ 145 CH ₃ O	
46 H 47 F 48 Cl 49 CH ₃ 50 CH ₃ O		96 H 97 F 98 Cl 99 CH ₃ 100 CH ₃ O		146 H 147 F 148 Cl 149 CH ₃ 150 CH ₃ O	

【0169】

【表 24】

表 24

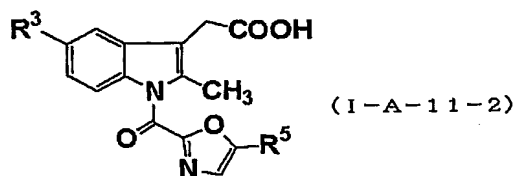


番号 R ³	-R ⁵	番号 R ³	-R ⁵	番号 R ³	-R ⁵
1 H		51 H		101 H	
2 F		52 F		102 F	
3 Cl		53 Cl		103 Cl	
4 CH ₃		54 CH ₃		104 CH ₃	
5 CH ₃ O		55 CH ₃ O		105 CH ₃ O	
6 H		56 H		106 H	
7 F		57 F		107 F	
8 Cl		58 Cl		108 Cl	
9 CH ₃		59 CH ₃		109 CH ₃	
10 CH ₃ O		60 CH ₃ O		110 CH ₃ O	
11 H		61 H		111 H	
12 F		62 F		112 F	
13 Cl		63 Cl		113 Cl	
14 CH ₃		64 CH ₃		114 CH ₃	
15 CH ₃ O		65 CH ₃ O		115 CH ₃ O	
16 H		66 H		116 H	
17 F		67 F		117 F	
18 Cl		68 Cl		118 Cl	
19 CH ₃		69 CH ₃		119 CH ₃	
20 CH ₃ O		70 CH ₃ O		120 CH ₃ O	
21 H		71 H		121 H	
22 F		72 F		122 F	
23 Cl		73 Cl		123 Cl	
24 CH ₃		74 CH ₃		124 CH ₃	
25 CH ₃ O		75 CH ₃ O		125 CH ₃ O	
26 H		76 H		126 H	
27 F		77 F		127 F	
28 Cl		78 Cl		128 Cl	
29 CH ₃		79 CH ₃		129 CH ₃	
30 CH ₃ O		80 CH ₃ O		130 CH ₃ O	
31 H		81 H		131 H	
32 F		82 F		132 F	
33 Cl		83 Cl		133 Cl	
34 CH ₃		84 CH ₃		134 CH ₃	
35 CH ₃ O		85 CH ₃ O		135 CH ₃ O	
36 H		86 H		136 H	
37 F		87 F		137 F	
38 Cl		88 Cl		138 Cl	
39 CH ₃		89 CH ₃		139 CH ₃	
40 CH ₃ O		90 CH ₃ O		140 CH ₃ O	
41 H		91 H		141 H	
42 F		92 F		142 F	
43 Cl		93 Cl		143 Cl	
44 CH ₃		94 CH ₃		144 CH ₃	
45 CH ₃ O		95 CH ₃ O		145 CH ₃ O	
46 H		96 H		146 H	
47 F		97 F		147 F	
48 Cl		98 Cl		148 Cl	
49 CH ₃		99 CH ₃		149 CH ₃	
50 CH ₃ O		100 CH ₃ O		150 CH ₃ O	

【0170】

【表 25】

表 25

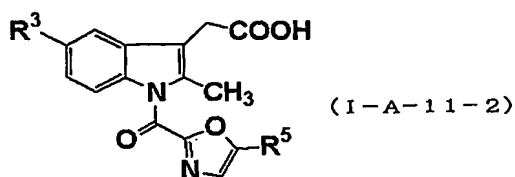


番号 R³	-R⁵	番号 R³	-R⁵	番号 R³	-R⁵
1 H		51 H		101 H	
2 F		52 F		102 F	
3 Cl		53 Cl		103 Cl	
4 CH₃		54 CH₃		104 CH₃	
5 CH₃O		55 CH₃O		105 CH₃O	
6 H		56 H		106 H	
7 F		57 F		107 F	
8 Cl		58 Cl		108 Cl	
9 CH₃		59 CH₃		109 CH₃	
10 CH₃O		60 CH₃O		110 CH₃O	
11 H		61 H		111 H	
12 F		62 F		112 F	
13 Cl		63 Cl		113 Cl	
14 CH₃		64 CH₃		114 CH₃	
15 CH₃O		65 CH₃O		115 CH₃O	
16 H		66 H		116 H	
17 F		67 F		117 F	
18 Cl		68 Cl		118 Cl	
19 CH₃		69 CH₃		119 CH₃	
20 CH₃O		70 CH₃O		120 CH₃O	
21 H		71 H		121 H	
22 F		72 F		122 F	
23 Cl		73 Cl		123 Cl	
24 CH₃		74 CH₃		124 CH₃	
25 CH₃O		75 CH₃O		125 CH₃O	
26 H		76 H		126 H	
27 F		77 F		127 F	
28 Cl		78 Cl		128 Cl	
29 CH₃		79 CH₃		129 CH₃	
30 CH₃O		80 CH₃O		130 CH₃O	
31 H		81 H		131 H	
32 F		82 F		132 F	
33 Cl		83 Cl		133 Cl	
34 CH₃		84 CH₃		134 CH₃	
35 CH₃O		85 CH₃O		135 CH₃O	
36 H		86 H		136 H	
37 F		87 F		137 F	
38 Cl		88 Cl		138 Cl	
39 CH₃		89 CH₃		139 CH₃	
40 CH₃O		90 CH₃O		140 CH₃O	
41 H		91 H		141 H	
42 F		92 F		142 F	
43 Cl		93 Cl		143 Cl	
44 CH₃		94 CH₃		144 CH₃	
45 CH₃O		95 CH₃O		145 CH₃O	
46 H		96 H		146 H	
47 F		97 F		147 F	
48 Cl		98 Cl		148 Cl	
49 CH₃		99 CH₃		149 CH₃	
50 CH₃O		100 CH₃O		150 CH₃O	

【0171】

【表 26】

表 26

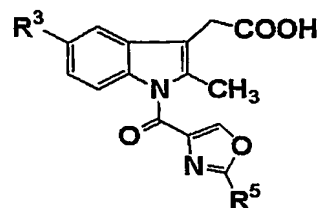


番号 R ³	-R ⁵	番号 R ³	-R ⁵	番号 R ³	-R ⁵
1 H 2 F 3 Cl 4 CH ₃ 5 CH ₃ O		51 H 52 F 53 Cl 54 CH ₃ 55 CH ₃ O		101 H 102 F 103 Cl 104 CH ₃ 105 CH ₃ O	
6 H 7 F 8 Cl 9 CH ₃ 10 CH ₃ O		56 H 57 F 58 Cl 59 CH ₃ 60 CH ₃ O		106 H 107 F 108 Cl 109 CH ₃ 110 CH ₃ O	
11 H 12 F 13 Cl 14 CH ₃ 15 CH ₃ O		61 H 62 F 63 Cl 64 CH ₃ 65 CH ₃ O		111 H 112 F 113 Cl 114 CH ₃ 115 CH ₃ O	
16 H 17 F 18 Cl 19 CH ₃ 20 CH ₃ O		66 H 67 F 68 Cl 69 CH ₃ 70 CH ₃ O		116 H 117 F 118 Cl 119 CH ₃ 120 CH ₃ O	
21 H 22 F 23 Cl 24 CH ₃ 25 CH ₃ O		71 H 72 F 73 Cl 74 CH ₃ 75 CH ₃ O		121 H 122 F 123 Cl 124 CH ₃ 125 CH ₃ O	
26 H 27 F 28 Cl 29 CH ₃ 30 CH ₃ O		76 H 77 F 78 Cl 79 CH ₃ 80 CH ₃ O		126 H 127 F 128 Cl 129 CH ₃ 130 CH ₃ O	
31 H 32 F 33 Cl 34 CH ₃ 35 CH ₃ O		81 H 82 F 83 Cl 84 CH ₃ 85 CH ₃ O		131 H 132 F 133 Cl 134 CH ₃ 135 CH ₃ O	
36 H 37 F 38 Cl 39 CH ₃ 40 CH ₃ O		86 H 87 F 88 Cl 89 CH ₃ 90 CH ₃ O		136 H 137 F 138 Cl 139 CH ₃ 140 CH ₃ O	
41 H 42 F 43 Cl 44 CH ₃ 45 CH ₃ O		91 H 92 F 93 Cl 94 CH ₃ 95 CH ₃ O		141 H 142 F 143 Cl 144 CH ₃ 145 CH ₃ O	
46 H 47 F 48 Cl 49 CH ₃ 50 CH ₃ O		96 H 97 F 98 Cl 99 CH ₃ 100 CH ₃ O		146 H 147 F 148 Cl 149 CH ₃ 150 CH ₃ O	

【0172】

【表 27】

表 27



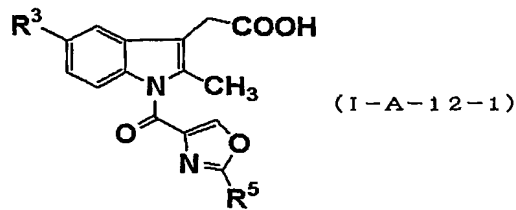
(I-A-12-1)

番号	R ³	-R ⁵	番号	R ³	-R ⁵	番号	R ³	-R ⁵
1	H		51	H		101	H	
2	F		52	F		102	F	
3	Cl		53	Cl		103	Cl	
4	CH ₃		54	CH ₃		104	CH ₃	
5	CH ₃ O		55	CH ₃ O		105	CH ₃ O	
6	H		56	H		106	H	
7	F		57	F		107	F	
8	Cl		58	Cl		108	Cl	
9	CH ₃		59	CH ₃		109	CH ₃	
10	CH ₃ O		60	CH ₃ O		110	CH ₃ O	
11	H		61	H		111	H	
12	F		62	F		112	F	
13	Cl		63	Cl		113	Cl	
14	CH ₃		64	CH ₃		114	CH ₃	
15	CH ₃ O		65	CH ₃ O		115	CH ₃ O	
16	H		66	H		116	H	
17	F		67	F		117	F	
18	Cl		68	Cl		118	Cl	
19	CH ₃		69	CH ₃		119	CH ₃	
20	CH ₃ O		70	CH ₃ O		120	CH ₃ O	
21	H		71	H		121	H	
22	F		72	F		122	F	
23	Cl		73	Cl		123	Cl	
24	CH ₃		74	CH ₃		124	CH ₃	
25	CH ₃ O		75	CH ₃ O		125	CH ₃ O	
26	H		76	H		126	H	
27	F		77	F		127	F	
28	Cl		78	Cl		128	Cl	
29	CH ₃		79	CH ₃		129	CH ₃	
30	CH ₃ O		80	CH ₃ O		130	CH ₃ O	
31	H		81	H		131	H	
32	F		82	F		132	F	
33	Cl		83	Cl		133	Cl	
34	CH ₃		84	CH ₃		134	CH ₃	
35	CH ₃ O		85	CH ₃ O		135	CH ₃ O	
36	H		86	H		136	H	
37	F		87	F		137	F	
38	Cl		88	Cl		138	Cl	
39	CH ₃		89	CH ₃		139	CH ₃	
40	CH ₃ O		90	CH ₃ O		140	CH ₃ O	
41	H		91	H		141	H	
42	F		92	F		142	F	
43	Cl		93	Cl		143	Cl	
44	CH ₃		94	CH ₃		144	CH ₃	
45	CH ₃ O		95	CH ₃ O		145	CH ₃ O	
46	H		96	H		146	H	
47	F		97	F		147	F	
48	Cl		98	Cl		148	Cl	
49	CH ₃		99	CH ₃		149	CH ₃	
50	CH ₃ O		100	CH ₃ O		150	CH ₃ O	

【0173】

【表 28】

表 28

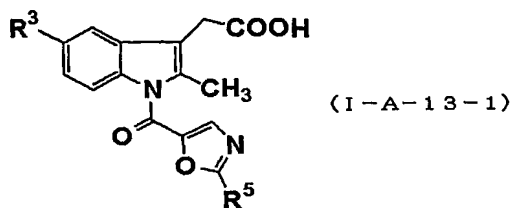


番号	R ³	-R ⁵	番号	R ³	-R ⁵	番号	R ³	-R ⁵
1	H		51	H		101	H	
2	F		52	F		102	F	
3	Cl		53	Cl		103	Cl	
4	CH ₃		54	CH ₃		104	CH ₃	
5	CH ₃ O		55	CH ₃ O		105	CH ₃ O	
6	H		56	H		106	H	
7	F		57	F		107	F	
8	Cl		58	Cl		108	Cl	
9	CH ₃		59	CH ₃		109	CH ₃	
10	CH ₃ O		60	CH ₃ O		110	CH ₃ O	
11	H		61	H		111	H	
12	F		62	F		112	F	
13	Cl		63	Cl		113	Cl	
14	CH ₃		64	CH ₃		114	CH ₃	
15	CH ₃ O		65	CH ₃ O		115	CH ₃ O	
16	H		66	H		116	H	
17	F		67	F		117	F	
18	Cl		68	Cl		118	Cl	
19	CH ₃		69	CH ₃		119	CH ₃	
20	CH ₃ O		70	CH ₃ O		120	CH ₃ O	
21	H		71	H		121	H	
22	F		72	F		122	F	
23	Cl		73	Cl		123	Cl	
24	CH ₃		74	CH ₃		124	CH ₃	
25	CH ₃ O		75	CH ₃ O		125	CH ₃ O	
26	H		76	H		126	H	
27	F		77	F		127	F	
28	Cl		78	Cl		128	Cl	
29	CH ₃		79	CH ₃		129	CH ₃	
30	CH ₃ O		80	CH ₃ O		130	CH ₃ O	
31	H		81	H		131	H	
32	F		82	F		132	F	
33	Cl		83	Cl		133	Cl	
34	CH ₃		84	CH ₃		134	CH ₃	
35	CH ₃ O		85	CH ₃ O		135	CH ₃ O	
36	H		86	H		136	H	
37	F		87	F		137	F	
38	Cl		88	Cl		138	Cl	
39	CH ₃		89	CH ₃		139	CH ₃	
40	CH ₃ O		90	CH ₃ O		140	CH ₃ O	
41	H		91	H		141	H	
42	F		92	F		142	F	
43	Cl		93	Cl		143	Cl	
44	CH ₃		94	CH ₃		144	CH ₃	
45	CH ₃ O		95	CH ₃ O		145	CH ₃ O	
46	H		96	H		146	H	
47	F		97	F		147	F	
48	Cl		98	Cl		148	Cl	
49	CH ₃		99	CH ₃		149	CH ₃	
50	CH ₃ O		100	CH ₃ O		150	CH ₃ O	

【0174】

【表 29】

表 29

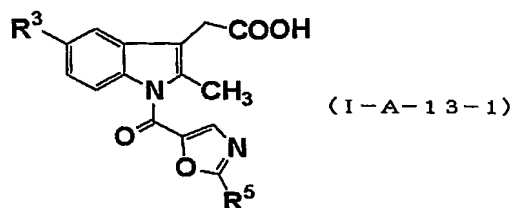


番号	R ³	-R ⁵	番号	R ³	-R ⁵	番号	R ³	-R ⁵
1	H		51	H		101	H	
2	F		52	F		102	F	
3	Cl		53	Cl		103	Cl	
4	CH ₃		54	CH ₃		104	CH ₃	
5	CH ₃ O		55	CH ₃ O		105	CH ₃ O	
6	H		56	H		106	H	
7	F		57	F		107	F	
8	Cl		58	Cl		108	Cl	
9	CH ₃		59	CH ₃		109	CH ₃	
10	CH ₃ O		60	CH ₃ O		110	CH ₃ O	
11	H		61	H		111	H	
12	F		62	F		112	F	
13	Cl		63	Cl		113	Cl	
14	CH ₃		64	CH ₃		114	CH ₃	
15	CH ₃ O		65	CH ₃ O		115	CH ₃ O	
16	H		66	H		116	H	
17	F		67	F		117	F	
18	Cl		68	Cl		118	Cl	
19	CH ₃		69	CH ₃		119	CH ₃	
20	CH ₃ O		70	CH ₃ O		120	CH ₃ O	
21	H		71	H		121	H	
22	F		72	F		122	F	
23	Cl		73	Cl		123	Cl	
24	CH ₃		74	CH ₃		124	CH ₃	
25	CH ₃ O		75	CH ₃ O		125	CH ₃ O	
26	H		76	H		126	H	
27	F		77	F		127	F	
28	Cl		78	Cl		128	Cl	
29	CH ₃		79	CH ₃		129	CH ₃	
30	CH ₃ O		80	CH ₃ O		130	CH ₃ O	
31	H		81	H		131	H	
32	F		82	F		132	F	
33	Cl		83	Cl		133	Cl	
34	CH ₃		84	CH ₃		134	CH ₃	
35	CH ₃ O		85	CH ₃ O		135	CH ₃ O	
36	H		86	H		136	H	
37	F		87	F		137	F	
38	Cl		88	Cl		138	Cl	
39	CH ₃		89	CH ₃		139	CH ₃	
40	CH ₃ O		90	CH ₃ O		140	CH ₃ O	
41	H		91	H		141	H	
42	F		92	F		142	F	
43	Cl		93	Cl		143	Cl	
44	CH ₃		94	CH ₃		144	CH ₃	
45	CH ₃ O		95	CH ₃ O		145	CH ₃ O	
46	H		96	H		146	H	
47	F		97	F		147	F	
48	Cl		98	Cl		148	Cl	
49	CH ₃		99	CH ₃		149	CH ₃	
50	CH ₃ O		100	CH ₃ O		150	CH ₃ O	

【0175】

【表 30】

表 30

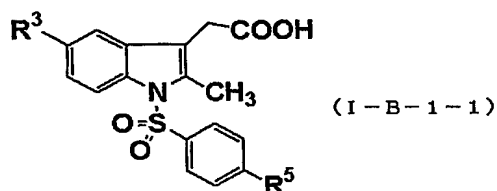


番号	R ³	-R ⁵	番号	R ³	-R ⁵	番号	R ³	-R ⁵
1	H		51	H		101	H	
2	F		52	F		102	F	
3	Cl		53	Cl		103	Cl	
4	CH ₃		54	CH ₃		104	CH ₃	
5	CH ₃ O		55	CH ₃ O		105	CH ₃ O	
6	H		56	H		106	H	
7	F		57	F		107	F	
8	Cl		58	Cl		108	Cl	
9	CH ₃		59	CH ₃		109	CH ₃	
10	CH ₃ O		60	CH ₃ O		110	CH ₃ O	
11	H		61	H		111	H	
12	F		62	F		112	F	
13	Cl		63	Cl		113	Cl	
14	CH ₃		64	CH ₃		114	CH ₃	
15	CH ₃ O		65	CH ₃ O		115	CH ₃ O	
16	H		66	H		116	H	
17	F		67	F		117	F	
18	Cl		68	Cl		118	Cl	
19	CH ₃		69	CH ₃		119	CH ₃	
20	CH ₃ O		70	CH ₃ O		120	CH ₃ O	
21	H		71	H		121	H	
22	F		72	F		122	F	
23	Cl		73	Cl		123	Cl	
24	CH ₃		74	CH ₃		124	CH ₃	
25	CH ₃ O		75	CH ₃ O		125	CH ₃ O	
26	H		76	H		126	H	
27	F		77	F		127	F	
28	Cl		78	Cl		128	Cl	
29	CH ₃		79	CH ₃		129	CH ₃	
30	CH ₃ O		80	CH ₃ O		130	CH ₃ O	
31	H		81	H		131	H	
32	F		82	F		132	F	
33	Cl		83	Cl		133	Cl	
34	CH ₃		84	CH ₃		134	CH ₃	
35	CH ₃ O		85	CH ₃ O		135	CH ₃ O	
36	H		86	H		136	H	
37	F		87	F		137	F	
38	Cl		88	Cl		138	Cl	
39	CH ₃		89	CH ₃		139	CH ₃	
40	CH ₃ O		90	CH ₃ O		140	CH ₃ O	
41	H		91	H		141	H	
42	F		92	F		142	F	
43	Cl		93	Cl		143	Cl	
44	CH ₃		94	CH ₃		144	CH ₃	
45	CH ₃ O		95	CH ₃ O		145	CH ₃ O	
46	H		96	H		146	H	
47	F		97	F		147	F	
48	Cl		98	Cl		148	Cl	
49	CH ₃		99	CH ₃		149	CH ₃	
50	CH ₃ O		100	CH ₃ O		150	CH ₃ O	

【0176】

【表 31】

表 31

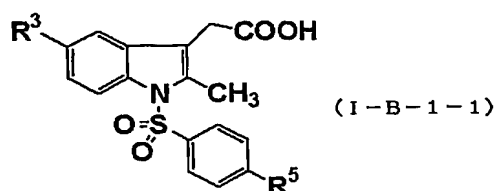


番号 R ³	-R ⁵	番号 R ³	-R ⁵	番号 R ³	-R ⁵
1 H 2 F 3 Cl 4 CH ₃ 5 CH ₃ O		51 H 52 F 53 Cl 54 CH ₃ 55 CH ₃ O		101 H 102 F 103 Cl 104 CH ₃ 105 CH ₃ O	
6 H 7 F 8 Cl 9 CH ₃ 10 CH ₃ O		56 H 57 F 58 Cl 59 CH ₃ 60 CH ₃ O		106 H 107 F 108 Cl 109 CH ₃ 110 CH ₃ O	
11 H 12 F 13 Cl 14 CH ₃ 15 CH ₃ O		61 H 62 F 63 Cl 64 CH ₃ 65 CH ₃ O		111 H 112 F 113 Cl 114 CH ₃ 115 CH ₃ O	
16 H 17 F 18 Cl 19 CH ₃ 20 CH ₃ O		66 H 67 F 68 Cl 69 CH ₃ 70 CH ₃ O		116 H 117 F 118 Cl 119 CH ₃ 120 CH ₃ O	
21 H 22 F 23 Cl 24 CH ₃ 25 CH ₃ O		71 H 72 F 73 Cl 74 CH ₃ 75 CH ₃ O		121 H 122 F 123 Cl 124 CH ₃ 125 CH ₃ O	
26 H 27 F 28 Cl 29 CH ₃ 30 CH ₃ O		76 H 77 F 78 Cl 79 CH ₃ 80 CH ₃ O		126 H 127 F 128 Cl 129 CH ₃ 130 CH ₃ O	
31 H 32 F 33 Cl 34 CH ₃ 35 CH ₃ O		81 H 82 F 83 Cl 84 CH ₃ 85 CH ₃ O		131 H 132 F 133 Cl 134 CH ₃ 135 CH ₃ O	
36 H 37 F 38 Cl 39 CH ₃ 40 CH ₃ O		86 H 87 F 88 Cl 89 CH ₃ 90 CH ₃ O		136 H 137 F 138 Cl 139 CH ₃ 140 CH ₃ O	
41 H 42 F 43 Cl 44 CH ₃ 45 CH ₃ O		91 H 92 F 93 Cl 94 CH ₃ 95 CH ₃ O		141 H 142 F 143 Cl 144 CH ₃ 145 CH ₃ O	
46 H 47 F 48 Cl 49 CH ₃ 50 CH ₃ O		96 H 97 F 98 Cl 99 CH ₃ 100 CH ₃ O		146 H 147 F 148 Cl 149 CH ₃ 150 CH ₃ O	

【0177】

【表 3 2】

表 3 2

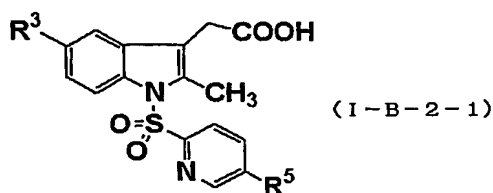


番号 R ³	-R ⁵	番号 R ³	-R ⁵	番号 R ³	-R ⁵
1 H 2 F 3 Cl 4 CH ₃ 5 CH ₃ O		51 H 52 F 53 Cl 54 CH ₃ 55 CH ₃ O		101 H 102 F 103 Cl 104 CH ₃ 105 CH ₃ O	
6 H 7 F 8 Cl 9 CH ₃ 10 CH ₃ O		56 H 57 F 58 Cl 59 CH ₃ 60 CH ₃ O		106 H 107 F 108 Cl 109 CH ₃ 110 CH ₃ O	
11 H 12 F 13 Cl 14 CH ₃ 15 CH ₃ O		61 H 62 F 63 Cl 64 CH ₃ 65 CH ₃ O		111 H 112 F 113 Cl 114 CH ₃ 115 CH ₃ O	
16 H 17 F 18 Cl 19 CH ₃ 20 CH ₃ O		66 H 67 F 68 Cl 69 CH ₃ 70 CH ₃ O		116 H 117 F 118 Cl 119 CH ₃ 120 CH ₃ O	
21 H 22 F 23 Cl 24 CH ₃ 25 CH ₃ O		71 H 72 F 73 Cl 74 CH ₃ 75 CH ₃ O		121 H 122 F 123 Cl 124 CH ₃ 125 CH ₃ O	
26 H 27 F 28 Cl 29 CH ₃ 30 CH ₃ O		76 H 77 F 78 Cl 79 CH ₃ 80 CH ₃ O		126 H 127 F 128 Cl 129 CH ₃ 130 CH ₃ O	
31 H 32 F 33 Cl 34 CH ₃ 35 CH ₃ O		81 H 82 F 83 Cl 84 CH ₃ 85 CH ₃ O		131 H 132 F 133 Cl 134 CH ₃ 135 CH ₃ O	
36 H 37 F 38 Cl 39 CH ₃ 40 CH ₃ O		86 H 87 F 88 Cl 89 CH ₃ 90 CH ₃ O		136 H 137 F 138 Cl 139 CH ₃ 140 CH ₃ O	
41 H 42 F 43 Cl 44 CH ₃ 45 CH ₃ O		91 H 92 F 93 Cl 94 CH ₃ 95 CH ₃ O		141 H 142 F 143 Cl 144 CH ₃ 145 CH ₃ O	
46 H 47 F 48 Cl 49 CH ₃ 50 CH ₃ O		96 H 97 F 98 Cl 99 CH ₃ 100 CH ₃ O		146 H 147 F 148 Cl 149 CH ₃ 150 CH ₃ O	

【0178】

【表 3 3】

表 3 3

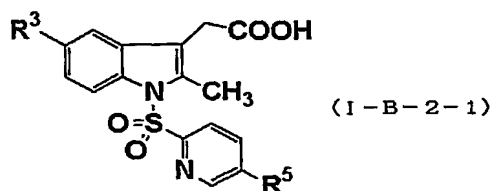


番号	R ³	-R ⁵	番号	R ³	-R ⁵	番号	R ³	-R ⁵
1	H		51	H		101	H	
2	F		52	F		102	F	
3	Cl		53	Cl		103	Cl	
4	CH ₃		54	CH ₃		104	CH ₃	
5	CH ₃ O		55	CH ₃ O		105	CH ₃ O	
6	H		56	H		106	H	
7	F		57	F		107	F	
8	Cl		58	Cl		108	Cl	
9	CH ₃		59	CH ₃		109	CH ₃	
10	CH ₃ O		60	CH ₃ O		110	CH ₃ O	
11	H		61	H		111	H	
12	F		62	F		112	F	
13	Cl		63	Cl		113	Cl	
14	CH ₃		64	CH ₃		114	CH ₃	
15	CH ₃ O		65	CH ₃ O		115	CH ₃ O	
16	H		66	H		116	H	
17	F		67	F		117	F	
18	Cl		68	Cl		118	Cl	
19	CH ₃		69	CH ₃		119	CH ₃	
20	CH ₃ O		70	CH ₃ O		120	CH ₃ O	
21	H		71	H		121	H	
22	F		72	F		122	F	
23	Cl		73	Cl		123	Cl	
24	CH ₃		74	CH ₃		124	CH ₃	
25	CH ₃ O		75	CH ₃ O		125	CH ₃ O	
26	H		76	H		126	H	
27	F		77	F		127	F	
28	Cl		78	Cl		128	Cl	
29	CH ₃		79	CH ₃		129	CH ₃	
30	CH ₃ O		80	CH ₃ O		130	CH ₃ O	
31	H		81	H		131	H	
32	F		82	F		132	F	
33	Cl		83	Cl		133	Cl	
34	CH ₃		84	CH ₃		134	CH ₃	
35	CH ₃ O		85	CH ₃ O		135	CH ₃ O	
36	H		86	H		136	H	
37	F		87	F		137	F	
38	Cl		88	Cl		138	Cl	
39	CH ₃		89	CH ₃		139	CH ₃	
40	CH ₃ O		90	CH ₃ O		140	CH ₃ O	
41	H		91	H		141	H	
42	F		92	F		142	F	
43	Cl		93	Cl		143	Cl	
44	CH ₃		94	CH ₃		144	CH ₃	
45	CH ₃ O		95	CH ₃ O		145	CH ₃ O	
46	H		96	H		146	H	
47	F		97	F		147	F	
48	Cl		98	Cl		148	Cl	
49	CH ₃		99	CH ₃		149	CH ₃	
50	CH ₃ O		100	CH ₃ O		150	CH ₃ O	

【0179】

【表 3 4】

表 3 4

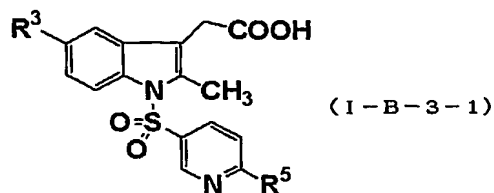


番号 R ³	-R ⁵	番号 R ³	-R ⁵	番号 R ³	-R ⁵
1 H 2 F 3 Cl 4 CH ₃ 5 CH ₃ O		51 H 52 F 53 Cl 54 CH ₃ 55 CH ₃ O		101 H 102 F 103 Cl 104 CH ₃ 105 CH ₃ O	
6 H 7 F 8 Cl 9 CH ₃ 10 CH ₃ O		56 H 57 F 58 Cl 59 CH ₃ 60 CH ₃ O		106 H 107 F 108 Cl 109 CH ₃ 110 CH ₃ O	
11 H 12 F 13 Cl 14 CH ₃ 15 CH ₃ O		61 H 62 F 63 Cl 64 CH ₃ 65 CH ₃ O		111 H 112 F 113 Cl 114 CH ₃ 115 CH ₃ O	
16 H 17 F 18 Cl 19 CH ₃ 20 CH ₃ O		66 H 67 F 68 Cl 69 CH ₃ 70 CH ₃ O		116 H 117 F 118 Cl 119 CH ₃ 120 CH ₃ O	
21 H 22 F 23 Cl 24 CH ₃ 25 CH ₃ O		71 H 72 F 73 Cl 74 CH ₃ 75 CH ₃ O		121 H 122 F 123 Cl 124 CH ₃ 125 CH ₃ O	
26 H 27 F 28 Cl 29 CH ₃ 30 CH ₃ O		76 H 77 F 78 Cl 79 CH ₃ 80 CH ₃ O		126 H 127 F 128 Cl 129 CH ₃ 130 CH ₃ O	
31 H 32 F 33 Cl 34 CH ₃ 35 CH ₃ O		81 H 82 F 83 Cl 84 CH ₃ 85 CH ₃ O		131 H 132 F 133 Cl 134 CH ₃ 135 CH ₃ O	
36 H 37 F 38 Cl 39 CH ₃ 40 CH ₃ O		86 H 87 F 88 Cl 89 CH ₃ 90 CH ₃ O		136 H 137 F 138 Cl 139 CH ₃ 140 CH ₃ O	
41 H 42 F 43 Cl 44 CH ₃ 45 CH ₃ O		91 H 92 F 93 Cl 94 CH ₃ 95 CH ₃ O		141 H 142 F 143 Cl 144 CH ₃ 145 CH ₃ O	
46 H 47 F 48 Cl 49 CH ₃ 50 CH ₃ O		96 H 97 F 98 Cl 99 CH ₃ 100 CH ₃ O		146 H 147 F 148 Cl 149 CH ₃ 150 CH ₃ O	

【0180】

【表 35】

表 35

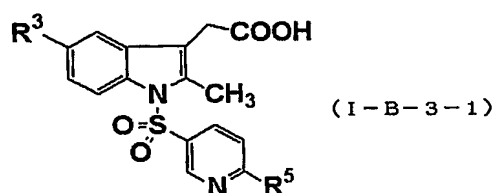


番号 R ³	-R ⁵	番号 R ³	-R ⁵	番号 R ³	-R ⁵
1 H 2 F 3 Cl 4 CH ₃ 5 CH ₃ O		51 H 52 F 53 Cl 54 CH ₃ 55 CH ₃ O		101 H 102 F 103 Cl 104 CH ₃ 105 CH ₃ O	
6 H 7 F 8 Cl 9 CH ₃ 10 CH ₃ O		56 H 57 F 58 Cl 59 CH ₃ 60 CH ₃ O		106 H 107 F 108 Cl 109 CH ₃ 110 CH ₃ O	
11 H 12 F 13 Cl 14 CH ₃ 15 CH ₃ O		61 H 62 F 63 Cl 64 CH ₃ 65 CH ₃ O		111 H 112 F 113 Cl 114 CH ₃ 115 CH ₃ O	
16 H 17 F 18 Cl 19 CH ₃ 20 CH ₃ O		66 H 67 F 68 Cl 69 CH ₃ 70 CH ₃ O		116 H 117 F 118 Cl 119 CH ₃ 120 CH ₃ O	
21 H 22 F 23 Cl 24 CH ₃ 25 CH ₃ O		71 H 72 F 73 Cl 74 CH ₃ 75 CH ₃ O		121 H 122 F 123 Cl 124 CH ₃ 125 CH ₃ O	
26 H 27 F 28 Cl 29 CH ₃ 30 CH ₃ O		76 H 77 F 78 Cl 79 CH ₃ 80 CH ₃ O		126 H 127 F 128 Cl 129 CH ₃ 130 CH ₃ O	
31 H 32 F 33 Cl 34 CH ₃ 35 CH ₃ O		81 H 82 F 83 Cl 84 CH ₃ 85 CH ₃ O		131 H 132 F 133 Cl 134 CH ₃ 135 CH ₃ O	
36 H 37 F 38 Cl 39 CH ₃ 40 CH ₃ O		86 H 87 F 88 Cl 89 CH ₃ 90 CH ₃ O		136 H 137 F 138 Cl 139 CH ₃ 140 CH ₃ O	
41 H 42 F 43 Cl 44 CH ₃ 45 CH ₃ O		91 H 92 F 93 Cl 94 CH ₃ 95 CH ₃ O		141 H 142 F 143 Cl 144 CH ₃ 145 CH ₃ O	
46 H 47 F 48 Cl 49 CH ₃ 50 CH ₃ O		96 H 97 F 98 Cl 99 CH ₃ 100 CH ₃ O		146 H 147 F 148 Cl 149 CH ₃ 150 CH ₃ O	

【0181】

【表 36】

表 36

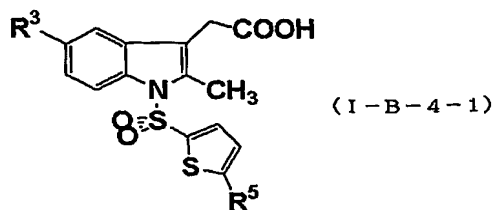


番号 R ³	-R ⁵	番号 R ³	-R ⁵	番号 R ³	-R ⁵
1 H 2 F 3 Cl 4 CH ₃ 5 CH ₃ O		51 H 52 F 53 Cl 54 CH ₃ 55 CH ₃ O		101 H 102 F 103 Cl 104 CH ₃ 105 CH ₃ O	
6 H 7 F 8 Cl 9 CH ₃ 10 CH ₃ O		56 H 57 F 58 Cl 59 CH ₃ 60 CH ₃ O		106 H 107 F 108 Cl 109 CH ₃ 110 CH ₃ O	
11 H 12 F 13 Cl 14 CH ₃ 15 CH ₃ O		61 H 62 F 63 Cl 64 CH ₃ 65 CH ₃ O		111 H 112 F 113 Cl 114 CH ₃ 115 CH ₃ O	
16 H 17 F 18 Cl 19 CH ₃ 20 CH ₃ O		66 H 67 F 68 Cl 69 CH ₃ 70 CH ₃ O		116 H 117 F 118 Cl 119 CH ₃ 120 CH ₃ O	
21 H 22 F 23 Cl 24 CH ₃ 25 CH ₃ O		71 H 72 F 73 Cl 74 CH ₃ 75 CH ₃ O		121 H 122 F 123 Cl 124 CH ₃ 125 CH ₃ O	
26 H 27 F 28 Cl 29 CH ₃ 30 CH ₃ O		76 H 77 F 78 Cl 79 CH ₃ 80 CH ₃ O		126 H 127 F 128 Cl 129 CH ₃ 130 CH ₃ O	
31 H 32 F 33 Cl 34 CH ₃ 35 CH ₃ O		81 H 82 F 83 Cl 84 CH ₃ 85 CH ₃ O		131 H 132 F 133 Cl 134 CH ₃ 135 CH ₃ O	
36 H 37 F 38 Cl 39 CH ₃ 40 CH ₃ O		86 H 87 F 88 Cl 89 CH ₃ 90 CH ₃ O		136 H 137 F 138 Cl 139 CH ₃ 140 CH ₃ O	
41 H 42 F 43 Cl 44 CH ₃ 45 CH ₃ O		91 H 92 F 93 Cl 94 CH ₃ 95 CH ₃ O		141 H 142 F 143 Cl 144 CH ₃ 145 CH ₃ O	
46 H 47 F 48 Cl 49 CH ₃ 50 CH ₃ O		96 H 97 F 98 Cl 99 CH ₃ 100 CH ₃ O		146 H 147 F 148 Cl 149 CH ₃ 150 CH ₃ O	

【0182】

【表 37】

表 37

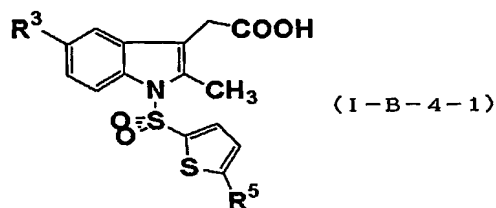


番号	R ³	-R ⁵	番号	R ³	-R ⁵	番号	R ³	-R ⁵
1	H		51	H		101	H	
2	F		52	F		102	F	
3	Cl		53	Cl		103	Cl	
4	CH ₃		54	CH ₃		104	CH ₃	
5	CH ₃ O		55	CH ₃ O		105	CH ₃ O	
6	H		56	H		106	H	
7	F		57	F		107	F	
8	Cl		58	Cl		108	Cl	
9	CH ₃		59	CH ₃		109	CH ₃	
10	CH ₃ O		60	CH ₃ O		110	CH ₃ O	
11	H		61	H		111	H	
12	F		62	F		112	F	
13	Cl		63	Cl		113	Cl	
14	CH ₃		64	CH ₃		114	CH ₃	
15	CH ₃ O		65	CH ₃ O		115	CH ₃ O	
16	H		66	H		116	H	
17	F		67	F		117	F	
18	Cl		68	Cl		118	Cl	
19	CH ₃		69	CH ₃		119	CH ₃	
20	CH ₃ O		70	CH ₃ O		120	CH ₃ O	
21	H		71	H		121	H	
22	F		72	F		122	F	
23	Cl		73	Cl		123	Cl	
24	CH ₃		74	CH ₃		124	CH ₃	
25	CH ₃ O		75	CH ₃ O		125	CH ₃ O	
26	H		76	H		126	H	
27	F		77	F		127	F	
28	Cl		78	Cl		128	Cl	
29	CH ₃		79	CH ₃		129	CH ₃	
30	CH ₃ O		80	CH ₃ O		130	CH ₃ O	
31	H		81	H		131	H	
32	F		82	F		132	F	
33	Cl		83	Cl		133	Cl	
34	CH ₃		84	CH ₃		134	CH ₃	
35	CH ₃ O		85	CH ₃ O		135	CH ₃ O	
36	H		86	H		136	H	
37	F		87	F		137	F	
38	Cl		88	Cl		138	Cl	
39	CH ₃		89	CH ₃		139	CH ₃	
40	CH ₃ O		90	CH ₃ O		140	CH ₃ O	
41	H		91	H		141	H	
42	F		92	F		142	F	
43	Cl		93	Cl		143	Cl	
44	CH ₃		94	CH ₃		144	CH ₃	
45	CH ₃ O		95	CH ₃ O		145	CH ₃ O	
46	H		96	H		146	H	
47	F		97	F		147	F	
48	Cl		98	Cl		148	Cl	
49	CH ₃		99	CH ₃		149	CH ₃	
50	CH ₃ O		100	CH ₃ O		150	CH ₃ O	

【0183】

【表 38】

表 38

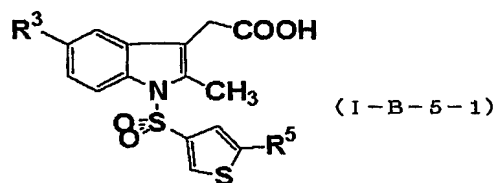


番号 R ³	-R ⁵	番号 R ³	-R ⁵	番号 R ³	-R ⁵
1 H		51 H		101 H	
2 F		52 F		102 F	
3 Cl		53 Cl		103 Cl	
4 CH ₃		54 CH ₃		104 CH ₃	
5 CH ₃ O		55 CH ₃ O		105 CH ₃ O	
6 H		56 H		106 H	
7 F		57 F		107 F	
8 Cl		58 Cl		108 Cl	
9 CH ₃		59 CH ₃		109 CH ₃	
10 CH ₃ O		60 CH ₃ O		110 CH ₃ O	
11 H		61 H		111 H	
12 F		62 F		112 F	
13 Cl		63 Cl		113 Cl	
14 CH ₃		64 CH ₃		114 CH ₃	
15 CH ₃ O		65 CH ₃ O		115 CH ₃ O	
16 H		66 H		116 H	
17 F		67 F		117 F	
18 Cl		68 Cl		118 Cl	
19 CH ₃		69 CH ₃		119 CH ₃	
20 CH ₃ O		70 CH ₃ O		120 CH ₃ O	
21 H		71 H		121 H	
22 F		72 F		122 F	
23 Cl		73 Cl		123 Cl	
24 CH ₃		74 CH ₃		124 CH ₃	
25 CH ₃ O		75 CH ₃ O		125 CH ₃ O	
26 H		76 H		126 H	
27 F		77 F		127 F	
28 Cl		78 Cl		128 Cl	
29 CH ₃		79 CH ₃		129 CH ₃	
30 CH ₃ O		80 CH ₃ O		130 CH ₃ O	
31 H		81 H		131 H	
32 F		82 F		132 F	
33 Cl		83 Cl		133 Cl	
34 CH ₃		84 CH ₃		134 CH ₃	
35 CH ₃ O		85 CH ₃ O		135 CH ₃ O	
36 H		86 H		136 H	
37 F		87 F		137 F	
38 Cl		88 Cl		138 Cl	
39 CH ₃		89 CH ₃		139 CH ₃	
40 CH ₃ O		90 CH ₃ O		140 CH ₃ O	
41 H		91 H		141 H	
42 F		92 F		142 F	
43 Cl		93 Cl		143 Cl	
44 CH ₃		94 CH ₃		144 CH ₃	
45 CH ₃ O		95 CH ₃ O		145 CH ₃ O	
46 H		96 H		146 H	
47 F		97 F		147 F	
48 Cl		98 Cl		148 Cl	
49 CH ₃		99 CH ₃		149 CH ₃	
50 CH ₃ O		100 CH ₃ O		150 CH ₃ O	

【0184】

【表 39】

表 39

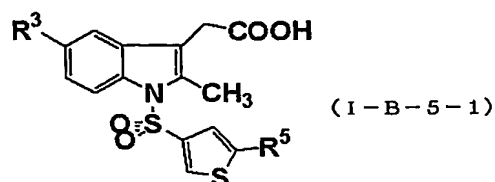


番号	R ³	-R ⁵	番号	R ³	-R ⁵	番号	R ³	-R ⁵
1	H		51	H		101	H	
2	F		52	F		102	F	
3	Cl		53	Cl		103	Cl	
4	CH ₃		54	CH ₃		104	CH ₃	
5	CH ₃ O		55	CH ₃ O		105	CH ₃ O	
6	H		56	H		106	H	
7	F		57	F		107	F	
8	Cl		58	Cl		108	Cl	
9	CH ₃		59	CH ₃		109	CH ₃	
10	CH ₃ O		60	CH ₃ O		110	CH ₃ O	
11	H		61	H		111	H	
12	F		62	F		112	F	
13	Cl		63	Cl		113	Cl	
14	CH ₃		64	CH ₃		114	CH ₃	
15	CH ₃ O		65	CH ₃ O		115	CH ₃ O	
16	H		66	H		116	H	
17	F		67	F		117	F	
18	Cl		68	Cl		118	Cl	
19	CH ₃		69	CH ₃		119	CH ₃	
20	CH ₃ O		70	CH ₃ O		120	CH ₃ O	
21	H		71	H		121	H	
22	F		72	F		122	F	
23	Cl		73	Cl		123	Cl	
24	CH ₃		74	CH ₃		124	CH ₃	
25	CH ₃ O		75	CH ₃ O		125	CH ₃ O	
26	H		76	H		126	H	
27	F		77	F		127	F	
28	Cl		78	Cl		128	Cl	
29	CH ₃		79	CH ₃		129	CH ₃	
30	CH ₃ O		80	CH ₃ O		130	CH ₃ O	
31	H		81	H		131	H	
32	F		82	F		132	F	
33	Cl		83	Cl		133	Cl	
34	CH ₃		84	CH ₃		134	CH ₃	
35	CH ₃ O		85	CH ₃ O		135	CH ₃ O	
36	H		86	H		136	H	
37	F		87	F		137	F	
38	Cl		88	Cl		138	Cl	
39	CH ₃		89	CH ₃		139	CH ₃	
40	CH ₃ O		90	CH ₃ O		140	CH ₃ O	
41	H		91	H		141	H	
42	F		92	F		142	F	
43	Cl		93	Cl		143	Cl	
44	CH ₃		94	CH ₃		144	CH ₃	
45	CH ₃ O		95	CH ₃ O		145	CH ₃ O	
46	H		96	H		146	H	
47	F		97	F		147	F	
48	Cl		98	Cl		148	Cl	
49	CH ₃		99	CH ₃		149	CH ₃	
50	CH ₃ O		100	CH ₃ O		150	CH ₃ O	

【0185】

【表 40】

表 40

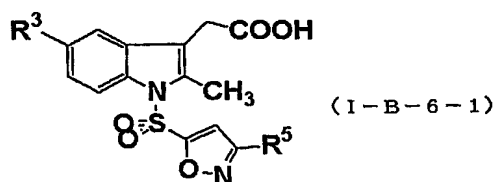


番号 R ³	-R ⁵	番号 R ³	-R ⁵	番号 R ³	-R ⁵
1 H 2 F 3 Cl 4 CH ₃ 5 CH ₃ O		51 H 52 F 53 Cl 54 CH ₃ 55 CH ₃ O		101 H 102 F 103 Cl 104 CH ₃ 105 CH ₃ O	
6 H 7 F 8 Cl 9 CH ₃ 10 CH ₃ O		56 H 57 F 58 Cl 59 CH ₃ 60 CH ₃ O		106 H 107 F 108 Cl 109 CH ₃ 110 CH ₃ O	
11 H 12 F 13 Cl 14 CH ₃ 15 CH ₃ O		61 H 62 F 63 Cl 64 CH ₃ 65 CH ₃ O		111 H 112 F 113 Cl 114 CH ₃ 115 CH ₃ O	
16 H 17 F 18 Cl 19 CH ₃ 20 CH ₃ O		66 H 67 F 68 Cl 69 CH ₃ 70 CH ₃ O		116 H 117 F 118 Cl 119 CH ₃ 120 CH ₃ O	
21 H 22 F 23 Cl 24 CH ₃ 25 CH ₃ O		71 H 72 F 73 Cl 74 CH ₃ 75 CH ₃ O		121 H 122 F 123 Cl 124 CH ₃ 125 CH ₃ O	
26 H 27 F 28 Cl 29 CH ₃ 30 CH ₃ O		76 H 77 F 78 Cl 79 CH ₃ 80 CH ₃ O		126 H 127 F 128 Cl 129 CH ₃ 130 CH ₃ O	
31 H 32 F 33 Cl 34 CH ₃ 35 CH ₃ O		81 H 82 F 83 Cl 84 CH ₃ 85 CH ₃ O		131 H 132 F 133 Cl 134 CH ₃ 135 CH ₃ O	
36 H 37 F 38 Cl 39 CH ₃ 40 CH ₃ O		86 H 87 F 88 Cl 89 CH ₃ 90 CH ₃ O		136 H 137 F 138 Cl 139 CH ₃ 140 CH ₃ O	
41 H 42 F 43 Cl 44 CH ₃ 45 CH ₃ O		91 H 92 F 93 Cl 94 CH ₃ 95 CH ₃ O		141 H 142 F 143 Cl 144 CH ₃ 145 CH ₃ O	
46 H 47 F 48 Cl 49 CH ₃ 50 CH ₃ O		96 H 97 F 98 Cl 99 CH ₃ 100 CH ₃ O		146 H 147 F 148 Cl 149 CH ₃ 150 CH ₃ O	

【0186】

【表 4 1】

表 4 1

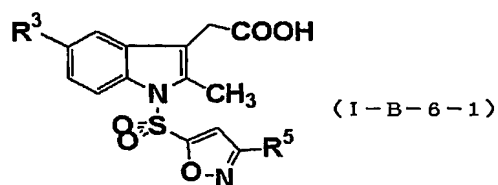


番号	R ³	-R ⁵	番号	R ³	-R ⁵	番号	R ³	-R ⁵
1	H		51	H		101	H	
2	F		52	F		102	F	
3	Cl		53	Cl		103	Cl	
4	CH ₃		54	CH ₃		104	CH ₃	
5	CH ₃ O		55	CH ₃ O		105	CH ₃ O	
6	H		56	H		106	H	
7	F		57	F		107	F	
8	Cl		58	Cl		108	Cl	
9	CH ₃		59	CH ₃		109	CH ₃	
10	CH ₃ O		60	CH ₃ O		110	CH ₃ O	
11	H		61	H		111	H	
12	F		62	F		112	F	
13	Cl		63	Cl		113	Cl	
14	CH ₃		64	CH ₃		114	CH ₃	
15	CH ₃ O		65	CH ₃ O		115	CH ₃ O	
16	H		66	H		116	H	
17	F		67	F		117	F	
18	Cl		68	Cl		118	Cl	
19	CH ₃		69	CH ₃		119	CH ₃	
20	CH ₃ O		70	CH ₃ O		120	CH ₃ O	
21	H		71	H		121	H	
22	F		72	F		122	F	
23	Cl		73	Cl		123	Cl	
24	CH ₃		74	CH ₃		124	CH ₃	
25	CH ₃ O		75	CH ₃ O		125	CH ₃ O	
26	H		76	H		126	H	
27	F		77	F		127	F	
28	Cl		78	Cl		128	Cl	
29	CH ₃		79	CH ₃		129	CH ₃	
30	CH ₃ O		80	CH ₃ O		130	CH ₃ O	
31	H		81	H		131	H	
32	F		82	F		132	F	
33	Cl		83	Cl		133	Cl	
34	CH ₃		84	CH ₃		134	CH ₃	
35	CH ₃ O		85	CH ₃ O		135	CH ₃ O	
36	H		86	H		136	H	
37	F		87	F		137	F	
38	Cl		88	Cl		138	Cl	
39	CH ₃		89	CH ₃		139	CH ₃	
40	CH ₃ O		90	CH ₃ O		140	CH ₃ O	
41	H		91	H		141	H	
42	F		92	F		142	F	
43	Cl		93	Cl		143	Cl	
44	CH ₃		94	CH ₃		144	CH ₃	
45	CH ₃ O		95	CH ₃ O		145	CH ₃ O	
46	H		96	H		146	H	
47	F		97	F		147	F	
48	Cl		98	Cl		148	Cl	
49	CH ₃		99	CH ₃		149	CH ₃	
50	CH ₃ O		100	CH ₃ O		150	CH ₃ O	

【0187】

【表 4 2】

表 4 2

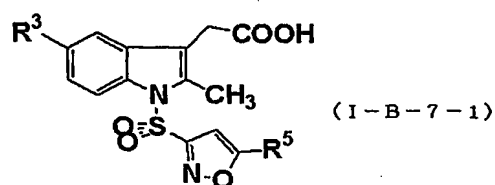


番号	R ³	-R ⁵	番号	R ³	-R ⁵	番号	R ³	-R ⁵
1	H		51	H		101	H	
2	F		52	F		102	F	
3	Cl		53	Cl		103	Cl	
4	CH ₃		54	CH ₃		104	CH ₃	
5	CH ₃ O		55	CH ₃ O		105	CH ₃ O	
6	H		56	H		106	H	
7	F		57	F		107	F	
8	Cl		58	Cl		108	Cl	
9	CH ₃		59	CH ₃		109	CH ₃	
10	CH ₃ O		60	CH ₃ O		110	CH ₃ O	
11	H		61	H		111	H	
12	F		62	F		112	F	
13	Cl		63	Cl		113	Cl	
14	CH ₃		64	CH ₃		114	CH ₃	
15	CH ₃ O		65	CH ₃ O		115	CH ₃ O	
16	H		66	H		116	H	
17	F		67	F		117	F	
18	Cl		68	Cl		118	Cl	
19	CH ₃		69	CH ₃		119	CH ₃	
20	CH ₃ O		70	CH ₃ O		120	CH ₃ O	
21	H		71	H		121	H	
22	F		72	F		122	F	
23	Cl		73	Cl		123	Cl	
24	CH ₃		74	CH ₃		124	CH ₃	
25	CH ₃ O		75	CH ₃ O		125	CH ₃ O	
26	H		76	H		126	H	
27	F		77	F		127	F	
28	Cl		78	Cl		128	Cl	
29	CH ₃		79	CH ₃		129	CH ₃	
30	CH ₃ O		80	CH ₃ O		130	CH ₃ O	
31	H		81	H		131	H	
32	F		82	F		132	F	
33	Cl		83	Cl		133	Cl	
34	CH ₃		84	CH ₃		134	CH ₃	
35	CH ₃ O		85	CH ₃ O		135	CH ₃ O	
36	H		86	H		136	H	
37	F		87	F		137	F	
38	Cl		88	Cl		138	Cl	
39	CH ₃		89	CH ₃		139	CH ₃	
40	CH ₃ O		90	CH ₃ O		140	CH ₃ O	
41	H		91	H		141	H	
42	F		92	F		142	F	
43	Cl		93	Cl		143	Cl	
44	CH ₃		94	CH ₃		144	CH ₃	
45	CH ₃ O		95	CH ₃ O		145	CH ₃ O	
46	H		96	H		146	H	
47	F		97	F		147	F	
48	Cl		98	Cl		148	Cl	
49	CH ₃		99	CH ₃		149	CH ₃	
50	CH ₃ O		100	CH ₃ O		150	CH ₃ O	

【0188】

【表 4 3】

表 4 3

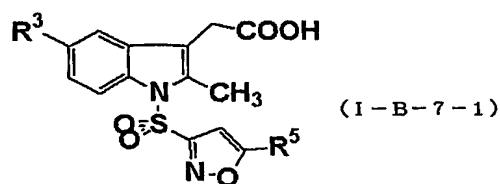


番号	R ³	-R ⁵	番号	R ³	-R ⁵	番号	R ³	-R ⁵
1	H		51	H		101	H	
2	F		52	F		102	F	
3	Cl		53	Cl		103	Cl	
4	CH ₃		54	CH ₃		104	CH ₃	
5	CH ₃ O		55	CH ₃ O		105	CH ₃ O	
6	H		56	H		106	H	
7	F		57	F		107	F	
8	Cl		58	Cl		108	Cl	
9	CH ₃		59	CH ₃		109	CH ₃	
10	CH ₃ O		60	CH ₃ O		110	CH ₃ O	
11	H		61	H		111	H	
12	F		62	F		112	F	
13	Cl		63	Cl		113	Cl	
14	CH ₃		64	CH ₃		114	CH ₃	
15	CH ₃ O		65	CH ₃ O		115	CH ₃ O	
16	H		66	H		116	H	
17	F		67	F		117	F	
18	Cl		68	Cl		118	Cl	
19	CH ₃		69	CH ₃		119	CH ₃	
20	CH ₃ O		70	CH ₃ O		120	CH ₃ O	
21	H		71	H		121	H	
22	F		72	F		122	F	
23	Cl		73	Cl		123	Cl	
24	CH ₃		74	CH ₃		124	CH ₃	
25	CH ₃ O		75	CH ₃ O		125	CH ₃ O	
26	H		76	H		126	H	
27	F		77	F		127	F	
28	Cl		78	Cl		128	Cl	
29	CH ₃		79	CH ₃		129	CH ₃	
30	CH ₃ O		80	CH ₃ O		130	CH ₃ O	
31	H		81	H		131	H	
32	F		82	F		132	F	
33	Cl		83	Cl		133	Cl	
34	CH ₃		84	CH ₃		134	CH ₃	
35	CH ₃ O		85	CH ₃ O		135	CH ₃ O	
36	H		86	H		136	H	
37	F		87	F		137	F	
38	Cl		88	Cl		138	Cl	
39	CH ₃		89	CH ₃		139	CH ₃	
40	CH ₃ O		90	CH ₃ O		140	CH ₃ O	
41	H		91	H		141	H	
42	F		92	F		142	F	
43	Cl		93	Cl		143	Cl	
44	CH ₃		94	CH ₃		144	CH ₃	
45	CH ₃ O		95	CH ₃ O		145	CH ₃ O	
46	H		96	H		146	H	
47	F		97	F		147	F	
48	Cl		98	Cl		148	Cl	
49	CH ₃		99	CH ₃		149	CH ₃	
50	CH ₃ O		100	CH ₃ O		150	CH ₃ O	

【0189】

【表 4 4】

表 4 4

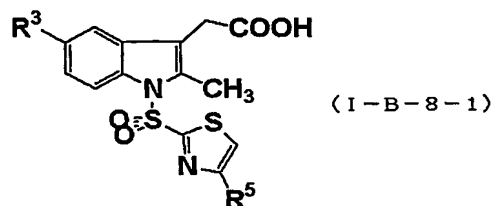


番号	R ³	-R ⁵	番号	R ³	-R ⁵	番号	R ³	-R ⁵
1	H		51	H		101	H	
2	F		52	F		102	F	
3	Cl		53	Cl		103	Cl	
4	CH ₃		54	CH ₃		104	CH ₃	
5	CH ₃ O		55	CH ₃ O		105	CH ₃ O	
6	H		56	H		106	H	
7	F		57	F		107	F	
8	Cl		58	Cl		108	Cl	
9	CH ₃		59	CH ₃		109	CH ₃	
10	CH ₃ O		60	CH ₃ O		110	CH ₃ O	
11	H		61	H		111	H	
12	F		62	F		112	F	
13	Cl		63	Cl		113	Cl	
14	CH ₃		64	CH ₃		114	CH ₃	
15	CH ₃ O		65	CH ₃ O		115	CH ₃ O	
16	H		66	H		116	H	
17	F		67	F		117	F	
18	Cl		68	Cl		118	Cl	
19	CH ₃		69	CH ₃		119	CH ₃	
20	CH ₃ O		70	CH ₃ O		120	CH ₃ O	
21	H		71	H		121	H	
22	F		72	F		122	F	
23	Cl		73	Cl		123	Cl	
24	CH ₃		74	CH ₃		124	CH ₃	
25	CH ₃ O		75	CH ₃ O		125	CH ₃ O	
26	H		76	H		126	H	
27	F		77	F		127	F	
28	Cl		78	Cl		128	Cl	
29	CH ₃		79	CH ₃		129	CH ₃	
30	CH ₃ O		80	CH ₃ O		130	CH ₃ O	
31	H		81	H		131	H	
32	F		82	F		132	F	
33	Cl		83	Cl		133	Cl	
34	CH ₃		84	CH ₃		134	CH ₃	
35	CH ₃ O		85	CH ₃ O		135	CH ₃ O	
36	H		86	H		136	H	
37	F		87	F		137	F	
38	Cl		88	Cl		138	Cl	
39	CH ₃		89	CH ₃		139	CH ₃	
40	CH ₃ O		90	CH ₃ O		140	CH ₃ O	
41	H		91	H		141	H	
42	F		92	F		142	F	
43	Cl		93	Cl		143	Cl	
44	CH ₃		94	CH ₃		144	CH ₃	
45	CH ₃ O		95	CH ₃ O		145	CH ₃ O	
46	H		96	H		146	H	
47	F		97	F		147	F	
48	Cl		98	Cl		148	Cl	
49	CH ₃		99	CH ₃		149	CH ₃	
50	CH ₃ O		100	CH ₃ O		150	CH ₃ O	

【0190】

【表 4 5】

表 4 5

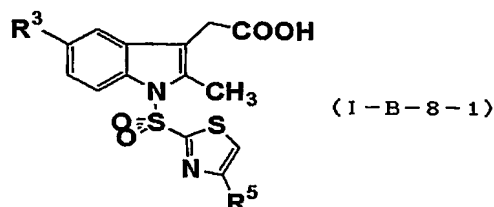


番号 R ³	-R ⁵	番号 R ³	-R ⁵	番号 R ³	-R ⁵
1 H		51 H		101 H	
2 F		52 F		102 F	
3 Cl		53 Cl		103 Cl	
4 CH ₃		54 CH ₃		104 CH ₃	
5 CH ₃ O		55 CH ₃ O		105 CH ₃ O	
6 H		56 H		106 H	
7 F		57 F		107 F	
8 Cl		58 Cl		108 Cl	
9 CH ₃		59 CH ₃		109 CH ₃	
10 CH ₃ O		60 CH ₃ O		110 CH ₃ O	
11 H		61 H		111 H	
12 F		62 F		112 F	
13 Cl		63 Cl		113 Cl	
14 CH ₃		64 CH ₃		114 CH ₃	
15 CH ₃ O		65 CH ₃ O		115 CH ₃ O	
16 H		66 H		116 H	
17 F		67 F		117 F	
18 Cl		68 Cl		118 Cl	
19 CH ₃		69 CH ₃		119 CH ₃	
20 CH ₃ O		70 CH ₃ O		120 CH ₃ O	
21 H		71 H		121 H	
22 F		72 F		122 F	
23 Cl		73 Cl		123 Cl	
24 CH ₃		74 CH ₃		124 CH ₃	
25 CH ₃ O		75 CH ₃ O		125 CH ₃ O	
26 H		76 H		126 H	
27 F		77 F		127 F	
28 Cl		78 Cl		128 Cl	
29 CH ₃		79 CH ₃		129 CH ₃	
30 CH ₃ O		80 CH ₃ O		130 CH ₃ O	
31 H		81 H		131 H	
32 F		82 F		132 F	
33 Cl		83 Cl		133 Cl	
34 CH ₃		84 CH ₃		134 CH ₃	
35 CH ₃ O		85 CH ₃ O		135 CH ₃ O	
36 H		86 H		136 H	
37 F		87 F		137 F	
38 Cl		88 Cl		138 Cl	
39 CH ₃		89 CH ₃		139 CH ₃	
40 CH ₃ O		90 CH ₃ O		140 CH ₃ O	
41 H		91 H		141 H	
42 F		92 F		142 F	
43 Cl		93 Cl		143 Cl	
44 CH ₃		94 CH ₃		144 CH ₃	
45 CH ₃ O		95 CH ₃ O		145 CH ₃ O	
46 H		96 H		146 H	
47 F		97 F		147 F	
48 Cl		98 Cl		148 Cl	
49 CH ₃		99 CH ₃		149 CH ₃	
50 CH ₃ O		100 CH ₃ O		150 CH ₃ O	

【0191】

【表 4 6】

表 4 6

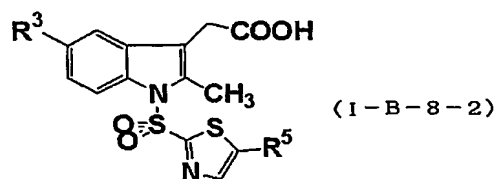


番号 R ³	-R ⁵	番号 R ³	-R ⁵	番号 R ³	-R ⁵
1 H 2 F 3 Cl 4 CH ₃ 5 CH ₃ O		51 H 52 F 53 Cl 54 CH ₃ 55 CH ₃ O		101 H 102 F 103 Cl 104 CH ₃ 105 CH ₃ O	
6 H 7 F 8 Cl 9 CH ₃ 10 CH ₃ O		56 H 57 F 58 Cl 59 CH ₃ 60 CH ₃ O		106 H 107 F 108 Cl 109 CH ₃ 110 CH ₃ O	
11 H 12 F 13 Cl 14 CH ₃ 15 CH ₃ O		61 H 62 F 63 Cl 64 CH ₃ 65 CH ₃ O		111 H 112 F 113 Cl 114 CH ₃ 115 CH ₃ O	
16 H 17 F 18 Cl 19 CH ₃ 20 CH ₃ O		66 H 67 F 68 Cl 69 CH ₃ 70 CH ₃ O		116 H 117 F 118 Cl 119 CH ₃ 120 CH ₃ O	
21 H 22 F 23 Cl 24 CH ₃ 25 CH ₃ O		71 H 72 F 73 Cl 74 CH ₃ 75 CH ₃ O		121 H 122 F 123 Cl 124 CH ₃ 125 CH ₃ O	
26 H 27 F 28 Cl 29 CH ₃ 30 CH ₃ O		76 H 77 F 78 Cl 79 CH ₃ 80 CH ₃ O		126 H 127 F 128 Cl 129 CH ₃ 130 CH ₃ O	
31 H 32 F 33 Cl 34 CH ₃ 35 CH ₃ O		81 H 82 F 83 Cl 84 CH ₃ 85 CH ₃ O		131 H 132 F 133 Cl 134 CH ₃ 135 CH ₃ O	
36 H 37 F 38 Cl 39 CH ₃ 40 CH ₃ O		86 H 87 F 88 Cl 89 CH ₃ 90 CH ₃ O		136 H 137 F 138 Cl 139 CH ₃ 140 CH ₃ O	
41 H 42 F 43 Cl 44 CH ₃ 45 CH ₃ O		91 H 92 F 93 Cl 94 CH ₃ 95 CH ₃ O		141 H 142 F 143 Cl 144 CH ₃ 145 CH ₃ O	
46 H 47 F 48 Cl 49 CH ₃ 50 CH ₃ O		96 H 97 F 98 Cl 99 CH ₃ 100 CH ₃ O		146 H 147 F 148 Cl 149 CH ₃ 150 CH ₃ O	

【0192】

【表 47】

表 47

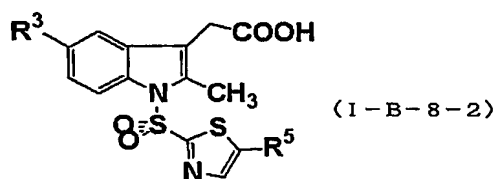


番号	R ³	-R ⁵	番号	R ³	-R ⁵	番号	R ³	-R ⁵
1	H		51	H		101	H	
2	F		52	F		102	F	
3	Cl		53	Cl		103	Cl	
4	CH ₃		54	CH ₃		104	CH ₃	
5	CH ₃ O		55	CH ₃ O		105	CH ₃ O	
6	H		56	H		106	H	
7	F		57	F		107	F	
8	Cl		58	Cl		108	Cl	
9	CH ₃		59	CH ₃		109	CH ₃	
10	CH ₃ O		60	CH ₃ O		110	CH ₃ O	
11	H		61	H		111	H	
12	F		62	F		112	F	
13	Cl		63	Cl		113	Cl	
14	CH ₃		64	CH ₃		114	CH ₃	
15	CH ₃ O		65	CH ₃ O		115	CH ₃ O	
16	H		66	H		116	H	
17	F		67	F		117	F	
18	Cl		68	Cl		118	Cl	
19	CH ₃		69	CH ₃		119	CH ₃	
20	CH ₃ O		70	CH ₃ O		120	CH ₃ O	
21	H		71	H		121	H	
22	F		72	F		122	F	
23	Cl		73	Cl		123	Cl	
24	CH ₃		74	CH ₃		124	CH ₃	
25	CH ₃ O		75	CH ₃ O		125	CH ₃ O	
26	H		76	H		126	H	
27	F		77	F		127	F	
28	Cl		78	Cl		128	Cl	
29	CH ₃		79	CH ₃		129	CH ₃	
30	CH ₃ O		80	CH ₃ O		130	CH ₃ O	
31	H		81	H		131	H	
32	F		82	F		132	F	
33	Cl		83	Cl		133	Cl	
34	CH ₃		84	CH ₃		134	CH ₃	
35	CH ₃ O		85	CH ₃ O		135	CH ₃ O	
36	H		86	H		136	H	
37	F		87	F		137	F	
38	Cl		88	Cl		138	Cl	
39	CH ₃		89	CH ₃		139	CH ₃	
40	CH ₃ O		90	CH ₃ O		140	CH ₃ O	
41	H		91	H		141	H	
42	F		92	F		142	F	
43	Cl		93	Cl		143	Cl	
44	CH ₃		94	CH ₃		144	CH ₃	
45	CH ₃ O		95	CH ₃ O		145	CH ₃ O	
46	H		96	H		146	H	
47	F		97	F		147	F	
48	Cl		98	Cl		148	Cl	
49	CH ₃		99	CH ₃		149	CH ₃	
50	CH ₃ O		100	CH ₃ O		150	CH ₃ O	

【0193】

【表 48】

表 48

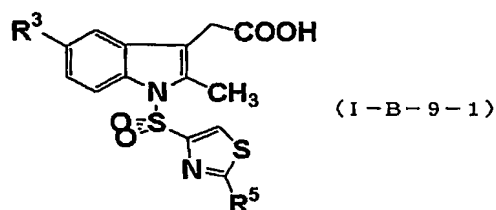


番号 R³	-R⁵	番号 R³	-R⁵	番号 R³	-R⁵
1 H		51 H		101 H	
2 F		52 F		102 F	
3 Cl		53 Cl		103 Cl	
4 CH₃		54 CH₃		104 CH₃	
5 CH₃O		55 CH₃O		105 CH₃O	
6 H		56 H		106 H	
7 F		57 F		107 F	
8 Cl		58 Cl		108 Cl	
9 CH₃		59 CH₃		109 CH₃	
10 CH₃O		60 CH₃O		110 CH₃O	
11 H		61 H		111 H	
12 F		62 F		112 F	
13 Cl		63 Cl		113 Cl	
14 CH₃		64 CH₃		114 CH₃	
15 CH₃O		65 CH₃O		115 CH₃O	
16 H		66 H		116 H	
17 F		67 F		117 F	
18 Cl		68 Cl		118 Cl	
19 CH₃		69 CH₃		119 CH₃	
20 CH₃O		70 CH₃O		120 CH₃O	
21 H		71 H		121 H	
22 F		72 F		122 F	
23 Cl		73 Cl		123 Cl	
24 CH₃		74 CH₃		124 CH₃	
25 CH₃O		75 CH₃O		125 CH₃O	
26 H		76 H		126 H	
27 F		77 F		127 F	
28 Cl		78 Cl		128 Cl	
29 CH₃		79 CH₃		129 CH₃	
30 CH₃O		80 CH₃O		130 CH₃O	
31 H		81 H		131 H	
32 F		82 F		132 F	
33 Cl		83 Cl		133 Cl	
34 CH₃		84 CH₃		134 CH₃	
35 CH₃O		85 CH₃O		135 CH₃O	
36 H		86 H		136 H	
37 F		87 F		137 F	
38 Cl		88 Cl		138 Cl	
39 CH₃		89 CH₃		139 CH₃	
40 CH₃O		90 CH₃O		140 CH₃O	
41 H		91 H		141 H	
42 F		92 F		142 F	
43 Cl		93 Cl		143 Cl	
44 CH₃		94 CH₃		144 CH₃	
45 CH₃O		95 CH₃O		145 CH₃O	
46 H		96 H		146 H	
47 F		97 F		147 F	
48 Cl		98 Cl		148 Cl	
49 CH₃		99 CH₃		149 CH₃	
50 CH₃O		100 CH₃O		150 CH₃O	

【0194】

【表 4 9】

表 4 9

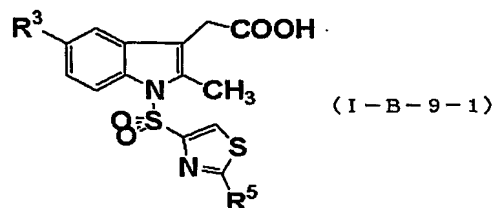


番号 R³	-R⁵	番号 R³	-R⁵	番号 R³	-R⁵
1 H 2 F 3 Cl 4 CH₃ 5 CH₃O		51 H 52 F 53 Cl 54 CH₃ 55 CH₃O		101 H 102 F 103 Cl 104 CH₃ 105 CH₃O	
6 H 7 F 8 Cl 9 CH₃ 10 CH₃O		56 H 57 F 58 Cl 59 CH₃ 60 CH₃O		106 H 107 F 108 Cl 109 CH₃ 110 CH₃O	
11 H 12 F 13 Cl 14 CH₃ 15 CH₃O		61 H 62 F 63 Cl 64 CH₃ 65 CH₃O		111 H 112 F 113 Cl 114 CH₃ 115 CH₃O	
16 H 17 F 18 Cl 19 CH₃ 20 CH₃O		66 H 67 F 68 Cl 69 CH₃ 70 CH₃O		116 H 117 F 118 Cl 119 CH₃ 120 CH₃O	
21 H 22 F 23 Cl 24 CH₃ 25 CH₃O		71 H 72 F 73 Cl 74 CH₃ 75 CH₃O		121 H 122 F 123 Cl 124 CH₃ 125 CH₃O	
26 H 27 F 28 Cl 29 CH₃ 30 CH₃O		76 H 77 F 78 Cl 79 CH₃ 80 CH₃O		126 H 127 F 128 Cl 129 CH₃ 130 CH₃O	
31 H 32 F 33 Cl 34 CH₃ 35 CH₃O		81 H 82 F 83 Cl 84 CH₃ 85 CH₃O		131 H 132 F 133 Cl 134 CH₃ 135 CH₃O	
36 H 37 F 38 Cl 39 CH₃ 40 CH₃O		86 H 87 F 88 Cl 89 CH₃ 90 CH₃O		136 H 137 F 138 Cl 139 CH₃ 140 CH₃O	
41 H 42 F 43 Cl 44 CH₃ 45 CH₃O		91 H 92 F 93 Cl 94 CH₃ 95 CH₃O		141 H 142 F 143 Cl 144 CH₃ 145 CH₃O	
46 H 47 F 48 Cl 49 CH₃ 50 CH₃O		96 H 97 F 98 Cl 99 CH₃ 100 CH₃O		146 H 147 F 148 Cl 149 CH₃ 150 CH₃O	

【0195】

【表 50】

表 50

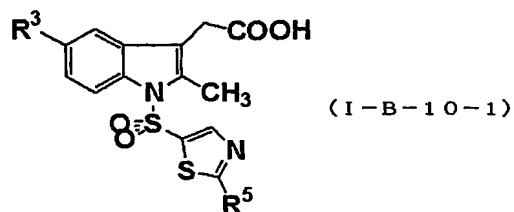


番号	R ³	-R ⁵	番号	R ³	-R ⁵	番号	R ³	-R ⁵
1	H		51	H		101	H	
2	F		52	F		102	F	
3	Cl		53	Cl		103	Cl	
4	CH ₃		54	CH ₃		104	CH ₃	
5	CH ₃ O		55	CH ₃ O		105	CH ₃ O	
6	H		56	H		106	H	
7	F		57	F		107	F	
8	Cl		58	Cl		108	Cl	
9	CH ₃		59	CH ₃		109	CH ₃	
10	CH ₃ O		60	CH ₃ O		110	CH ₃ O	
11	H		61	H		111	H	
12	F		62	F		112	F	
13	Cl		63	Cl		113	Cl	
14	CH ₃		64	CH ₃		114	CH ₃	
15	CH ₃ O		65	CH ₃ O		115	CH ₃ O	
16	H		66	H		116	H	
17	F		67	F		117	F	
18	Cl		68	Cl		118	Cl	
19	CH ₃		69	CH ₃		119	CH ₃	
20	CH ₃ O		70	CH ₃ O		120	CH ₃ O	
21	H		71	H		121	H	
22	F		72	F		122	F	
23	Cl		73	Cl		123	Cl	
24	CH ₃		74	CH ₃		124	CH ₃	
25	CH ₃ O		75	CH ₃ O		125	CH ₃ O	
26	H		76	H		126	H	
27	F		77	F		127	F	
28	Cl		78	Cl		128	Cl	
29	CH ₃		79	CH ₃		129	CH ₃	
30	CH ₃ O		80	CH ₃ O		130	CH ₃ O	
31	H		81	H		131	H	
32	F		82	F		132	F	
33	Cl		83	Cl		133	Cl	
34	CH ₃		84	CH ₃		134	CH ₃	
35	CH ₃ O		85	CH ₃ O		135	CH ₃ O	
36	H		86	H		136	H	
37	F		87	F		137	F	
38	Cl		88	Cl		138	Cl	
39	CH ₃		89	CH ₃		139	CH ₃	
40	CH ₃ O		90	CH ₃ O		140	CH ₃ O	
41	H		91	H		141	H	
42	F		92	F		142	F	
43	Cl		93	Cl		143	Cl	
44	CH ₃		94	CH ₃		144	CH ₃	
45	CH ₃ O		95	CH ₃ O		145	CH ₃ O	
46	H		96	H		146	H	
47	F		97	F		147	F	
48	Cl		98	Cl		148	Cl	
49	CH ₃		99	CH ₃		149	CH ₃	
50	CH ₃ O		100	CH ₃ O		150	CH ₃ O	

【0196】

【表 51】

表 51

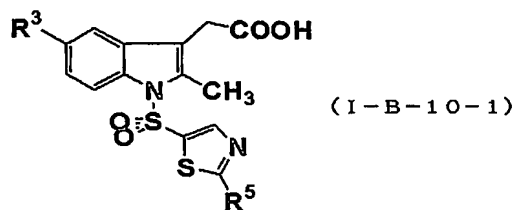


番号 R ³	-R ⁵	番号 R ³	-R ⁵	番号 R ³	-R ⁵
1 H 2 F 3 Cl 4 CH ₃ 5 CH ₃ O		51 H 52 F 53 Cl 54 CH ₃ 55 CH ₃ O		101 H 102 F 103 Cl 104 CH ₃ 105 CH ₃ O	
6 H 7 F 8 Cl 9 CH ₃ 10 CH ₃ O		56 H 57 F 58 Cl 59 CH ₃ 60 CH ₃ O		106 H 107 F 108 Cl 109 CH ₃ 110 CH ₃ O	
11 H 12 F 13 Cl 14 CH ₃ 15 CH ₃ O		61 H 62 F 63 Cl 64 CH ₃ 65 CH ₃ O		111 H 112 F 113 Cl 114 CH ₃ 115 CH ₃ O	
16 H 17 F 18 Cl 19 CH ₃ 20 CH ₃ O		66 H 67 F 68 Cl 69 CH ₃ 70 CH ₃ O		116 H 117 F 118 Cl 119 CH ₃ 120 CH ₃ O	
21 H 22 F 23 Cl 24 CH ₃ 25 CH ₃ O		71 H 72 F 73 Cl 74 CH ₃ 75 CH ₃ O		121 H 122 F 123 Cl 124 CH ₃ 125 CH ₃ O	
26 H 27 F 28 Cl 29 CH ₃ 30 CH ₃ O		76 H 77 F 78 Cl 79 CH ₃ 80 CH ₃ O		126 H 127 F 128 Cl 129 CH ₃ 130 CH ₃ O	
31 H 32 F 33 Cl 34 CH ₃ 35 CH ₃ O		81 H 82 F 83 Cl 84 CH ₃ 85 CH ₃ O		131 H 132 F 133 Cl 134 CH ₃ 135 CH ₃ O	
36 H 37 F 38 Cl 39 CH ₃ 40 CH ₃ O		86 H 87 F 88 Cl 89 CH ₃ 90 CH ₃ O		136 H 137 F 138 Cl 139 CH ₃ 140 CH ₃ O	
41 H 42 F 43 Cl 44 CH ₃ 45 CH ₃ O		91 H 92 F 93 Cl 94 CH ₃ 95 CH ₃ O		141 H 142 F 143 Cl 144 CH ₃ 145 CH ₃ O	
46 H 47 F 48 Cl 49 CH ₃ 50 CH ₃ O		96 H 97 F 98 Cl 99 CH ₃ 100 CH ₃ O		146 H 147 F 148 Cl 149 CH ₃ 150 CH ₃ O	

【0197】

【表 52】

表 52

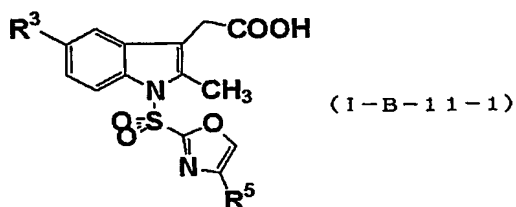


番号	R ³	-R ⁵	番号	R ³	-R ⁵	番号	R ³	-R ⁵
1	H		51	H		101	H	
2	F		52	F		102	F	
3	Cl		53	Cl		103	Cl	
4	CH ₃		54	CH ₃		104	CH ₃	
5	CH ₃ O		55	CH ₃ O		105	CH ₃ O	
6	H		56	H		106	H	
7	F		57	F		107	F	
8	Cl		58	Cl		108	Cl	
9	CH ₃		59	CH ₃		109	CH ₃	
10	CH ₃ O		60	CH ₃ O		110	CH ₃ O	
11	H		61	H		111	H	
12	F		62	F		112	F	
13	Cl		63	Cl		113	Cl	
14	CH ₃		64	CH ₃		114	CH ₃	
15	CH ₃ O		65	CH ₃ O		115	CH ₃ O	
16	H		66	H		116	H	
17	F		67	F		117	F	
18	Cl		68	Cl		118	Cl	
19	CH ₃		69	CH ₃		119	CH ₃	
20	CH ₃ O		70	CH ₃ O		120	CH ₃ O	
21	H		71	H		121	H	
22	F		72	F		122	F	
23	Cl		73	Cl		123	Cl	
24	CH ₃		74	CH ₃		124	CH ₃	
25	CH ₃ O		75	CH ₃ O		125	CH ₃ O	
26	H		76	H		126	H	
27	F		77	F		127	F	
28	Cl		78	Cl		128	Cl	
29	CH ₃		79	CH ₃		129	CH ₃	
30	CH ₃ O		80	CH ₃ O		130	CH ₃ O	
31	H		81	H		131	H	
32	F		82	F		132	F	
33	Cl		83	Cl		133	Cl	
34	CH ₃		84	CH ₃		134	CH ₃	
35	CH ₃ O		85	CH ₃ O		135	CH ₃ O	
36	H		86	H		136	H	
37	F		87	F		137	F	
38	Cl		88	Cl		138	Cl	
39	CH ₃		89	CH ₃		139	CH ₃	
40	CH ₃ O		90	CH ₃ O		140	CH ₃ O	
41	H		91	H		141	H	
42	F		92	F		142	F	
43	Cl		93	Cl		143	Cl	
44	CH ₃		94	CH ₃		144	CH ₃	
45	CH ₃ O		95	CH ₃ O		145	CH ₃ O	
46	H		96	H		146	H	
47	F		97	F		147	F	
48	Cl		98	Cl		148	Cl	
49	CH ₃		99	CH ₃		149	CH ₃	
50	CH ₃ O		100	CH ₃ O		150	CH ₃ O	

【0198】

【表 53】

表 53

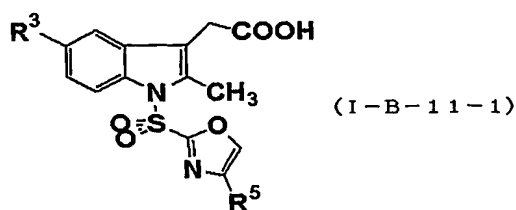


番号 R³	-R⁵	番号 R³	-R⁵	番号 R³	-R⁵
1 H 2 F 3 Cl 4 CH₃ 5 CH₃O		51 H 52 F 53 Cl 54 CH₃ 55 CH₃O		101 H 102 F 103 Cl 104 CH₃ 105 CH₃O	
6 H 7 F 8 Cl 9 CH₃ 10 CH₃O		56 H 57 F 58 Cl 59 CH₃ 60 CH₃O		106 H 107 F 108 Cl 109 CH₃ 110 CH₃O	
11 H 12 F 13 Cl 14 CH₃ 15 CH₃O		61 H 62 F 63 Cl 64 CH₃ 65 CH₃O		111 H 112 F 113 Cl 114 CH₃ 115 CH₃O	
16 H 17 F 18 Cl 19 CH₃ 20 CH₃O		66 H 67 F 68 Cl 69 CH₃ 70 CH₃O		116 H 117 F 118 Cl 119 CH₃ 120 CH₃O	
21 H 22 F 23 Cl 24 CH₃ 25 CH₃O		71 H 72 F 73 Cl 74 CH₃ 75 CH₃O		121 H 122 F 123 Cl 124 CH₃ 125 CH₃O	
26 H 27 F 28 Cl 29 CH₃ 30 CH₃O		76 H 77 F 78 Cl 79 CH₃ 80 CH₃O		126 H 127 F 128 Cl 129 CH₃ 130 CH₃O	
31 H 32 F 33 Cl 34 CH₃ 35 CH₃O		81 H 82 F 83 Cl 84 CH₃ 85 CH₃O		131 H 132 F 133 Cl 134 CH₃ 135 CH₃O	
36 H 37 F 38 Cl 39 CH₃ 40 CH₃O		86 H 87 F 88 Cl 89 CH₃ 90 CH₃O		136 H 137 F 138 Cl 139 CH₃ 140 CH₃O	
41 H 42 F 43 Cl 44 CH₃ 45 CH₃O		91 H 92 F 93 Cl 94 CH₃ 95 CH₃O		141 H 142 F 143 Cl 144 CH₃ 145 CH₃O	
46 H 47 F 48 Cl 49 CH₃ 50 CH₃O		96 H 97 F 98 Cl 99 CH₃ 100 CH₃O		146 H 147 F 148 Cl 149 CH₃ 150 CH₃O	

【0199】

【表 5 4】

表 5 4

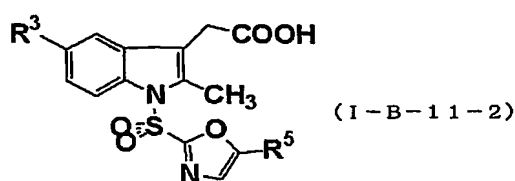


番号 R ³	-R ⁵	番号 R ³	-R ⁵	番号 R ³	-R ⁵
1 H		51 H		101 H	
2 F		52 F		102 F	
3 Cl		53 Cl		103 Cl	
4 CH ₃		54 CH ₃		104 CH ₃	
5 CH ₃ O		55 CH ₃ O		105 CH ₃ O	
6 H		56 H		106 H	
7 F		57 F		107 F	
8 Cl		58 Cl		108 Cl	
9 CH ₃		59 CH ₃		109 CH ₃	
10 CH ₃ O		60 CH ₃ O		110 CH ₃ O	
11 H		61 H		111 H	
12 F		62 F		112 F	
13 Cl		63 Cl		113 Cl	
14 CH ₃		64 CH ₃		114 CH ₃	
15 CH ₃ O		65 CH ₃ O		115 CH ₃ O	
16 H		66 H		116 H	
17 F		67 F		117 F	
18 Cl		68 Cl		118 Cl	
19 CH ₃		69 CH ₃		119 CH ₃	
20 CH ₃ O		70 CH ₃ O		120 CH ₃ O	
21 H		71 H		121 H	
22 F		72 F		122 F	
23 Cl		73 Cl		123 Cl	
24 CH ₃		74 CH ₃		124 CH ₃	
25 CH ₃ O		75 CH ₃ O		125 CH ₃ O	
26 H		76 H		126 H	
27 F		77 F		127 F	
28 Cl		78 Cl		128 Cl	
29 CH ₃		79 CH ₃		129 CH ₃	
30 CH ₃ O		80 CH ₃ O		130 CH ₃ O	
31 H		81 H		131 H	
32 F		82 F		132 F	
33 Cl		83 Cl		133 Cl	
34 CH ₃		84 CH ₃		134 CH ₃	
35 CH ₃ O		85 CH ₃ O		135 CH ₃ O	
36 H		86 H		136 H	
37 F		87 F		137 F	
38 Cl		88 Cl		138 Cl	
39 CH ₃		89 CH ₃		139 CH ₃	
40 CH ₃ O		90 CH ₃ O		140 CH ₃ O	
41 H		91 H		141 H	
42 F		92 F		142 F	
43 Cl		93 Cl		143 Cl	
44 CH ₃		94 CH ₃		144 CH ₃	
45 CH ₃ O		95 CH ₃ O		145 CH ₃ O	
46 H		96 H		146 H	
47 F		97 F		147 F	
48 Cl		98 Cl		148 Cl	
49 CH ₃		99 CH ₃		149 CH ₃	
50 CH ₃ O		100 CH ₃ O		150 CH ₃ O	

【0200】

【表 55】

表 55

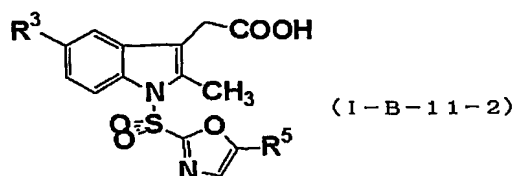


番号	R ³	-R ⁵	番号	R ³	-R ⁵	番号	R ³	-R ⁵
1	H		51	H		101	H	
2	F		52	F		102	F	
3	Cl		53	Cl		103	Cl	
4	CH ₃		54	CH ₃		104	CH ₃	
5	CH ₃ O		55	CH ₃ O		105	CH ₃ O	
6	H		56	H		106	H	
7	F		57	F		107	F	
8	Cl		58	Cl		108	Cl	
9	CH ₃		59	CH ₃		109	CH ₃	
10	CH ₃ O		60	CH ₃ O		110	CH ₃ O	
11	H		61	H		111	H	
12	F		62	F		112	F	
13	Cl		63	Cl		113	Cl	
14	CH ₃		64	CH ₃		114	CH ₃	
15	CH ₃ O		65	CH ₃ O		115	CH ₃ O	
16	H		66	H		116	H	
17	F		67	F		117	F	
18	Cl		68	Cl		118	Cl	
19	CH ₃		69	CH ₃		119	CH ₃	
20	CH ₃ O		70	CH ₃ O		120	CH ₃ O	
21	H		71	H		121	H	
22	F		72	F		122	F	
23	Cl		73	Cl		123	Cl	
24	CH ₃		74	CH ₃		124	CH ₃	
25	CH ₃ O		75	CH ₃ O		125	CH ₃ O	
26	H		76	H		126	H	
27	F		77	F		127	F	
28	Cl		78	Cl		128	Cl	
29	CH ₃		79	CH ₃		129	CH ₃	
30	CH ₃ O		80	CH ₃ O		130	CH ₃ O	
31	H		81	H		131	H	
32	F		82	F		132	F	
33	Cl		83	Cl		133	Cl	
34	CH ₃		84	CH ₃		134	CH ₃	
35	CH ₃ O		85	CH ₃ O		135	CH ₃ O	
36	H		86	H		136	H	
37	F		87	F		137	F	
38	Cl		88	Cl		138	Cl	
39	CH ₃		89	CH ₃		139	CH ₃	
40	CH ₃ O		90	CH ₃ O		140	CH ₃ O	
41	H		91	H		141	H	
42	F		92	F		142	F	
43	Cl		93	Cl		143	Cl	
44	CH ₃		94	CH ₃		144	CH ₃	
45	CH ₃ O		95	CH ₃ O		145	CH ₃ O	
46	H		96	H		146	H	
47	F		97	F		147	F	
48	Cl		98	Cl		148	Cl	
49	CH ₃		99	CH ₃		149	CH ₃	
50	CH ₃ O		100	CH ₃ O		150	CH ₃ O	

【0201】

【表 56】

表 56

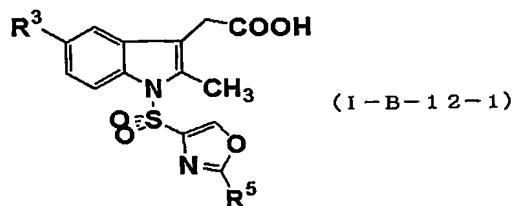


番号 R ³	-R ⁵	番号 R ³	-R ⁵	番号 R ³	-R ⁵
1 H 2 F 3 Cl 4 CH ₃ 5 CH ₃ O		51 H 52 F 53 Cl 54 CH ₃ 55 CH ₃ O		101 H 102 F 103 Cl 104 CH ₃ 105 CH ₃ O	
6 H 7 F 8 Cl 9 CH ₃ 10 CH ₃ O		56 H 57 F 58 Cl 59 CH ₃ 60 CH ₃ O		106 H 107 F 108 Cl 109 CH ₃ 110 CH ₃ O	
11 H 12 F 13 Cl 14 CH ₃ 15 CH ₃ O		61 H 62 F 63 Cl 64 CH ₃ 65 CH ₃ O		111 H 112 F 113 Cl 114 CH ₃ 115 CH ₃ O	
16 H 17 F 18 Cl 19 CH ₃ 20 CH ₃ O		66 H 67 F 68 Cl 69 CH ₃ 70 CH ₃ O		116 H 117 F 118 Cl 119 CH ₃ 120 CH ₃ O	
21 H 22 F 23 Cl 24 CH ₃ 25 CH ₃ O		71 H 72 F 73 Cl 74 CH ₃ 75 CH ₃ O		121 H 122 F 123 Cl 124 CH ₃ 125 CH ₃ O	
26 H 27 F 28 Cl 29 CH ₃ 30 CH ₃ O		76 H 77 F 78 Cl 79 CH ₃ 80 CH ₃ O		126 H 127 F 128 Cl 129 CH ₃ 130 CH ₃ O	
31 H 32 F 33 Cl 34 CH ₃ 35 CH ₃ O		81 H 82 F 83 Cl 84 CH ₃ 85 CH ₃ O		131 H 132 F 133 Cl 134 CH ₃ 135 CH ₃ O	
36 H 37 F 38 Cl 39 CH ₃ 40 CH ₃ O		86 H 87 F 88 Cl 89 CH ₃ 90 CH ₃ O		136 H 137 F 138 Cl 139 CH ₃ 140 CH ₃ O	
41 H 42 F 43 Cl 44 CH ₃ 45 CH ₃ O		91 H 92 F 93 Cl 94 CH ₃ 95 CH ₃ O		141 H 142 F 143 Cl 144 CH ₃ 145 CH ₃ O	
46 H 47 F 48 Cl 49 CH ₃ 50 CH ₃ O		96 H 97 F 98 Cl 99 CH ₃ 100 CH ₃ O		146 H 147 F 148 Cl 149 CH ₃ 150 CH ₃ O	

【0202】

【表 57】

表 57

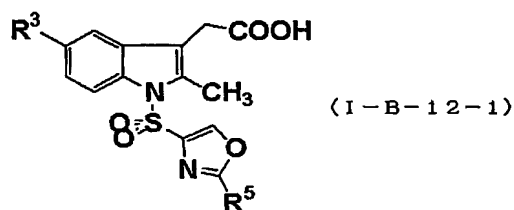


番号 R³	-R⁵	番号 R³	-R⁵	番号 R³	-R⁵
1 H 2 F 3 Cl 4 CH₃ 5 CH₃O		51 H 52 F 53 Cl 54 CH₃ 55 CH₃O		101 H 102 F 103 Cl 104 CH₃ 105 CH₃O	
6 H 7 F 8 Cl 9 CH₃ 10 CH₃O		56 H 57 F 58 Cl 59 CH₃ 60 CH₃O		106 H 107 F 108 Cl 109 CH₃ 110 CH₃O	
11 H 12 F 13 Cl 14 CH₃ 15 CH₃O		61 H 62 F 63 Cl 64 CH₃ 65 CH₃O		111 H 112 F 113 Cl 114 CH₃ 115 CH₃O	
16 H 17 F 18 Cl 19 CH₃ 20 CH₃O		66 H 67 F 68 Cl 69 CH₃ 70 CH₃O		116 H 117 F 118 Cl 119 CH₃ 120 CH₃O	
21 H 22 F 23 Cl 24 CH₃ 25 CH₃O		71 H 72 F 73 Cl 74 CH₃ 75 CH₃O		121 H 122 F 123 Cl 124 CH₃ 125 CH₃O	
26 H 27 F 28 Cl 29 CH₃ 30 CH₃O		76 H 77 F 78 Cl 79 CH₃ 80 CH₃O		126 H 127 F 128 Cl 129 CH₃ 130 CH₃O	
31 H 32 F 33 Cl 34 CH₃ 35 CH₃O		81 H 82 F 83 Cl 84 CH₃ 85 CH₃O		131 H 132 F 133 Cl 134 CH₃ 135 CH₃O	
36 H 37 F 38 Cl 39 CH₃ 40 CH₃O		86 H 87 F 88 Cl 89 CH₃ 90 CH₃O		136 H 137 F 138 Cl 139 CH₃ 140 CH₃O	
41 H 42 F 43 Cl 44 CH₃ 45 CH₃O		91 H 92 F 93 Cl 94 CH₃ 95 CH₃O		141 H 142 F 143 Cl 144 CH₃ 145 CH₃O	
46 H 47 F 48 Cl 49 CH₃ 50 CH₃O		96 H 97 F 98 Cl 99 CH₃ 100 CH₃O		146 H 147 F 148 Cl 149 CH₃ 150 CH₃O	

【0203】

【表 58】

表 58

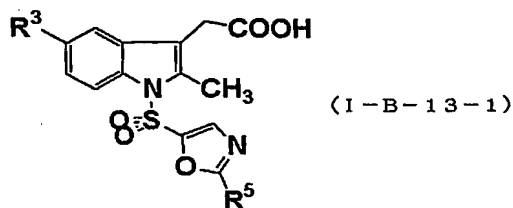


番号 R ³	-R ⁵	番号 R ³	-R ⁵	番号 R ³	-R ⁵
1 H 2 F 3 Cl 4 CH ₃ 5 CH ₃ O		51 H 52 F 53 Cl 54 CH ₃ 55 CH ₃ O		101 H 102 F 103 Cl 104 CH ₃ 105 CH ₃ O	
6 H 7 F 8 Cl 9 CH ₃ 10 CH ₃ O		56 H 57 F 58 Cl 59 CH ₃ 60 CH ₃ O		106 H 107 F 108 Cl 109 CH ₃ 110 CH ₃ O	
11 H 12 F 13 Cl 14 CH ₃ 15 CH ₃ O		61 H 62 F 63 Cl 64 CH ₃ 65 CH ₃ O		111 H 112 F 113 Cl 114 CH ₃ 115 CH ₃ O	
16 H 17 F 18 Cl 19 CH ₃ 20 CH ₃ O		66 H 67 F 68 Cl 69 CH ₃ 70 CH ₃ O		116 H 117 F 118 Cl 119 CH ₃ 120 CH ₃ O	
21 H 22 F 23 Cl 24 CH ₃ 25 CH ₃ O		71 H 72 F 73 Cl 74 CH ₃ 75 CH ₃ O		121 H 122 F 123 Cl 124 CH ₃ 125 CH ₃ O	
26 H 27 F 28 Cl 29 CH ₃ 30 CH ₃ O		76 H 77 F 78 Cl 79 CH ₃ 80 CH ₃ O		126 H 127 F 128 Cl 129 CH ₃ 130 CH ₃ O	
31 H 32 F 33 Cl 34 CH ₃ 35 CH ₃ O		81 H 82 F 83 Cl 84 CH ₃ 85 CH ₃ O		131 H 132 F 133 Cl 134 CH ₃ 135 CH ₃ O	
36 H 37 F 38 Cl 39 CH ₃ 40 CH ₃ O		86 H 87 F 88 Cl 89 CH ₃ 90 CH ₃ O		136 H 137 F 138 Cl 139 CH ₃ 140 CH ₃ O	
41 H 42 F 43 Cl 44 CH ₃ 45 CH ₃ O		91 H 92 F 93 Cl 94 CH ₃ 95 CH ₃ O		141 H 142 F 143 Cl 144 CH ₃ 145 CH ₃ O	
46 H 47 F 48 Cl 49 CH ₃ 50 CH ₃ O		96 H 97 F 98 Cl 99 CH ₃ 100 CH ₃ O		146 H 147 F 148 Cl 149 CH ₃ 150 CH ₃ O	

【0204】

【表 59】

表 59

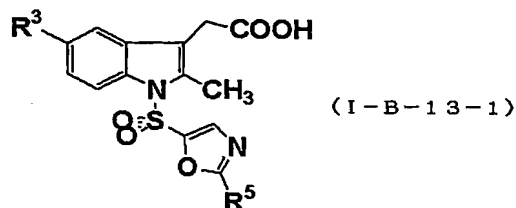


番号	R ³	-R ⁵	番号	R ³	-R ⁵	番号	R ³	-R ⁵
1	H		51	H		101	H	
2	F		52	F		102	F	
3	Cl		53	Cl		103	Cl	
4	CH ₃		54	CH ₃		104	CH ₃	
5	CH ₃ O		55	CH ₃ O		105	CH ₃ O	
6	H		56	H		106	H	
7	F		57	F		107	F	
8	Cl		58	Cl		108	Cl	
9	CH ₃		59	CH ₃		109	CH ₃	
10	CH ₃ O		60	CH ₃ O		110	CH ₃ O	
11	H		61	H		111	H	
12	F		62	F		112	F	
13	Cl		63	Cl		113	Cl	
14	CH ₃		64	CH ₃		114	CH ₃	
15	CH ₃ O		65	CH ₃ O		115	CH ₃ O	
16	H		66	H		116	H	
17	F		67	F		117	F	
18	Cl		68	Cl		118	Cl	
19	CH ₃		69	CH ₃		119	CH ₃	
20	CH ₃ O		70	CH ₃ O		120	CH ₃ O	
21	H		71	H		121	H	
22	F		72	F		122	F	
23	Cl		73	Cl		123	Cl	
24	CH ₃		74	CH ₃		124	CH ₃	
25	CH ₃ O		75	CH ₃ O		125	CH ₃ O	
26	H		76	H		126	H	
27	F		77	F		127	F	
28	Cl		78	Cl		128	Cl	
29	CH ₃		79	CH ₃		129	CH ₃	
30	CH ₃ O		80	CH ₃ O		130	CH ₃ O	
31	H		81	H		131	H	
32	F		82	F		132	F	
33	Cl		83	Cl		133	Cl	
34	CH ₃		84	CH ₃		134	CH ₃	
35	CH ₃ O		85	CH ₃ O		135	CH ₃ O	
36	H		86	H		136	H	
37	F		87	F		137	F	
38	Cl		88	Cl		138	Cl	
39	CH ₃		89	CH ₃		139	CH ₃	
40	CH ₃ O		90	CH ₃ O		140	CH ₃ O	
41	H		91	H		141	H	
42	F		92	F		142	F	
43	Cl		93	Cl		143	Cl	
44	CH ₃		94	CH ₃		144	CH ₃	
45	CH ₃ O		95	CH ₃ O		145	CH ₃ O	
46	H		96	H		146	H	
47	F		97	F		147	F	
48	Cl		98	Cl		148	Cl	
49	CH ₃		99	CH ₃		149	CH ₃	
50	CH ₃ O		100	CH ₃ O		150	CH ₃ O	

【0205】

【表 60】

表 60



番号	R ³	-R ⁵	番号	R ³	-R ⁵	番号	R ³	-R ⁵
1	H		51	H		101	H	
2	F		52	F		102	F	
3	Cl		53	Cl		103	Cl	
4	CH ₃		54	CH ₃		104	CH ₃	
5	CH ₃ O		55	CH ₃ O		105	CH ₃ O	
6	H		56	H		106	H	
7	F		57	F		107	F	
8	Cl		58	Cl		108	Cl	
9	CH ₃		59	CH ₃		109	CH ₃	
10	CH ₃ O		60	CH ₃ O		110	CH ₃ O	
11	H		61	H		111	H	
12	F		62	F		112	F	
13	Cl		63	Cl		113	Cl	
14	CH ₃		64	CH ₃		114	CH ₃	
15	CH ₃ O		65	CH ₃ O		115	CH ₃ O	
16	H		66	H		116	H	
17	F		67	F		117	F	
18	Cl		68	Cl		118	Cl	
19	CH ₃		69	CH ₃		119	CH ₃	
20	CH ₃ O		70	CH ₃ O		120	CH ₃ O	
21	H		71	H		121	H	
22	F		72	F		122	F	
23	Cl		73	Cl		123	Cl	
24	CH ₃		74	CH ₃		124	CH ₃	
25	CH ₃ O		75	CH ₃ O		125	CH ₃ O	
26	H		76	H		126	H	
27	F		77	F		127	F	
28	Cl		78	Cl		128	Cl	
29	CH ₃		79	CH ₃		129	CH ₃	
30	CH ₃ O		80	CH ₃ O		130	CH ₃ O	
31	H		81	H		131	H	
32	F		82	F		132	F	
33	Cl		83	Cl		133	Cl	
34	CH ₃		84	CH ₃		134	CH ₃	
35	CH ₃ O		85	CH ₃ O		135	CH ₃ O	
36	H		86	H		136	H	
37	F		87	F		137	F	
38	Cl		88	Cl		138	Cl	
39	CH ₃		89	CH ₃		139	CH ₃	
40	CH ₃ O		90	CH ₃ O		140	CH ₃ O	
41	H		91	H		141	H	
42	F		92	F		142	F	
43	Cl		93	Cl		143	Cl	
44	CH ₃		94	CH ₃		144	CH ₃	
45	CH ₃ O		95	CH ₃ O		145	CH ₃ O	
46	H		96	H		146	H	
47	F		97	F		147	F	
48	Cl		98	Cl		148	Cl	
49	CH ₃		99	CH ₃		149	CH ₃	
50	CH ₃ O		100	CH ₃ O		150	CH ₃ O	

【0206】

本発明の化合物は、CRTH2受容体および／またはDP受容体に対して特異

的に結合し、プロスタノイド受容体に対して選択性を有し、とりわけPGD₂受容体以外のプロスタグランジン受容体に対して結合が弱く、選択性に優れた化合物である。また本発明化合物は溶解性、吸収性などに優れた化合物であり、これらは医薬品として開発するにあたり最も要求される物理的、化学的、薬理学的性質であり、本発明化合物は大変すぐれた医薬品となる条件を持ち合わせている [The Merck Manual of Diagnosis and Therapy (17th Ed), Merck & Co. 出版]。

【0207】

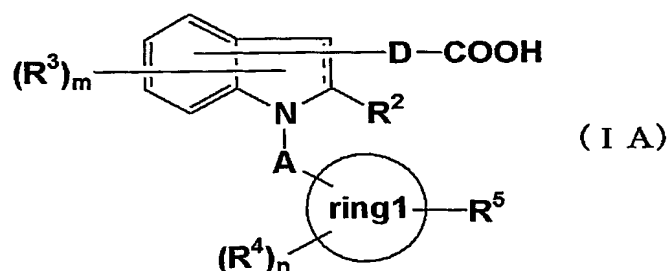
【本発明化合物の製造方法】

一般式 (I) で示される本発明化合物は、以下に示す方法または実施例に示す方法に従って製造することができる。

a) 一般式 (I) で示される化合物のうち、R¹が-COR⁶基を表わし、かつ R⁶が水酸基を表わす化合物、すなわち、一般式 (IA)

【0208】

【化54】



【0209】

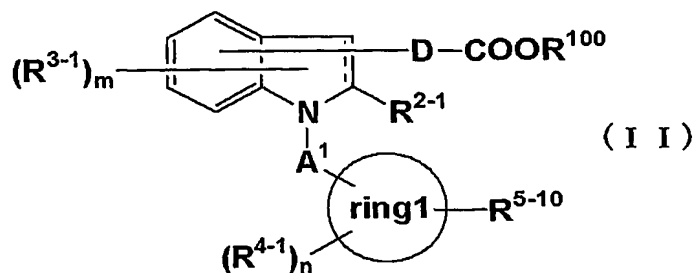
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物は以下に示す方法によって製造することができる。

【0210】

一般式 (IA) で示される化合物は、一般式 (II)

【0211】

【化 5 5】



【0 2 1 2】

(式中、 R^{100} はカルボキシル基の保護基を表わし、 R^{2-1} 、 R^{3-1} 、 R^{4-1} 、 R^{5-10} および A^1 は R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 および A と同じ意味を表わすが、 R^{2-1} 、 R^{3-1} 、 R^{4-1} 、 R^{5-10} および A^1 によって表わされる基に含まれる水酸基、またはアミノ基は保護が必要な場合には保護されているものとする。その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物をカルボキシル基の保護基の脱保護反応に付し、さらに必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことにより製造することができる。

【0 2 1 3】

カルボキシル基、水酸基、またはアミノ基の保護基の脱保護反応は、よく知られており、例えば、

- (1) アルカリ加水分解、
- (2) 酸性条件下における脱保護反応、
- (3) 加水素分解による脱保護反応、
- (4) シリル基の脱保護反応、
- (5) 金属を用いた脱保護反応、
- (6) 金属錯体を用いた脱保護反応等が挙げられる。

【0 2 1 4】

これらの方法を具体的に説明すると、

- (1) アルカリ加水分解による脱保護反応は、例えば、有機溶媒（メタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン等）中、アルカリ金属の水酸化物（水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等）、アルカリ土類金属の水酸化物（水酸化バリウム、水酸化カルシウム等）または炭酸塩（炭酸ナトリウム、炭酸

カリウム等)あるいはその水溶液もしくはこれらの混合物を用いて、0～40℃の温度で行なわれる。

【0215】

(2) 酸条件下での脱保護反応は、例えば、有機溶媒（ジクロロメタン、クロロホルム、ジオキサン、酢酸エチル、アニソール等）中、有機酸（酢酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、p-トシル酸等）、または無機酸（塩酸、硫酸等）もしくはこれらの混合物（臭化水素/酢酸等）中、2,2,2-トリフルオロエタノールの存在下または非存在下、0～100℃の温度で行なわれる。

【0216】

(3) 加水素分解による脱保護反応は、例えば、溶媒（エーテル系（テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチルエーテル等）、アルコール系（メタノール、エタノール等）、ベンゼン系（ベンゼン、トルエン等）、ケトン系（アセトン、メチルエチルケトン等）、ニトリル系（アセトニトリル等）、アミド系（ジメチルホルムアミド等）、水、酢酸エチル、酢酸またはそれらの2以上の混合溶媒等）中、触媒（パラジウム-炭素、パラジウム黒、水酸化パラジウム-炭素、酸化白金、ラネーニッケル等）の存在下、常圧または加圧下の水素雰囲気下またはギ酸アンモニウム存在下、0～200℃の温度で行なわれる。

【0217】

(4) シリル基の脱保護反応は、例えば、水と混和しうる有機溶媒（テトラヒドロフラン、アセトニトリル等）中、テトラブチルアンモニウムフルオリドを用いて、0～40℃の温度で行なわれる。

【0218】

(5) 金属を用いた脱保護反応は、例えば、酸性溶媒（酢酸、pH4.2～7.2の緩衝液またはそれらの溶液とテトラヒドロフラン等の有機溶媒との混合液）中、粉末亜鉛の存在下、必要であれば超音波をかけながら、0～40℃の温度で行なわれる。

【0219】

(6) 金属錯体を用いる脱保護反応は、例えば、有機溶媒（ジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、アセトニトリル、ジ

オキサン、エタノール等)、水またはそれらの混合溶媒中、トラップ試薬(水素化トリブチルスズ、トリエチルシラン、ジメドン、モルホリン、ジエチルアミン、ピロリジン等)、有機酸(酢酸、ギ酸、2-エチルヘキサン酸等)および/または有機酸塩(2-エチルヘキサン酸ナトリウム、2-エチルヘキサン酸カリウム等)の存在下、ホスフィン系試薬(トリフェニルホスフィン等)の存在下または非存在下、金属錯体(テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(0)、二塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)、酢酸パラジウム(II)、塩化トリス(トリフェニルホスフィン)ロジウム(I)等)を用いて、0~40℃の温度で行なわれる。

【0220】

また、上記以外にも、例えば、T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley, New York, 1999に記載された方法によって、脱保護反応を行なうことができる。

【0221】

カルボキシ基の保護基としては、例えばメチル基、エチル基、アリル基、*t*-ブチル基、トリクロロエチル基、ベンジル(Bn)基、フェナシル基、*p*-メトキシベンジル基、トリチル基、2-クロロトリチル基またはそれらの構造が結合した固相担体等が挙げられる。

【0222】

水酸基の保護基としては、例えば、メチル基、トリチル基、メトキシメチル(MOM)基、1-エトキシエチル(EE)基、メトキシエトキシメチル(MEM)基、2-テトラヒドロピラニル(THP)基、トリメチルシリル(TMS)基、トリエチルシリル(TEs)基、*t*-ブチルジメチルシリル(TBDMS)基、*t*-ブチルジフェニルシリル(TBDPS)基、アセチル(Ac)基、ピバロイル基、ベンゾイル基、ベンジル(Bn)基、*p*-メトキシベンジル基、アリルオキシカルボニル(Alloc)基、2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル(Troc)基等が挙げられる。

【0223】

アミノ基の保護基としては、例えばベンジルオキシカルボニル基、*t*-ブトキ

シカルボニル基、アリルオキシカルボニル (Alloc) 基、1-メチル-1-(4-ビフェニル) エトキシカルボニル (Boc) 基、トリフルオロアセチル基、9-フルオレニルメトキシカルボニル基、ベンジル (Bn) 基、p-メトキシベンジル基、ベンジルオキシメチル (BOM) 基、2-(トリメチルシリル) エトキシメチル (SEM) 基等が挙げられる。

【0224】

カルボキシ基、水酸基、またはアミノ基の保護基としては、上記した以外にも容易にかつ選択的に脱離できる基であれば特に限定されない。例えば、T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley, New York, 1999に記載されたものが用いられる。

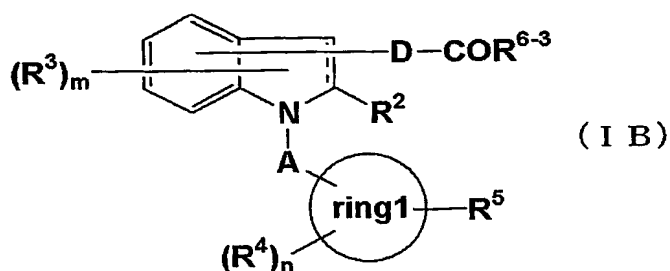
【0225】

当業者には容易に理解できることではあるが、これらの脱保護反応を使い分けることにより、目的とする本発明化合物が容易に製造することができる。

b) 一般式 (I) で示される化合物のうち、 R^1 が $-COR^6$ 基を表わし、かつ R^6 が C1~6 アルコキシ基、フェニル基で置換された C1~6 アルコキシ基、または C2~6 アルケニルオキシ基を表わす化合物、すなわち、一般式 (IB)

【0226】

【化56】



【0227】

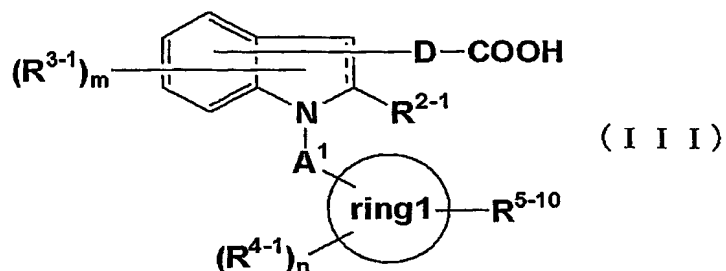
(式中、 R^{6-3} は C1~6 アルコキシ基、フェニル基で置換された C1~6 アルコキシ基、または C2~6 アルケニルオキシ基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物は、以下に示す方法によって製造することができる。

【0228】

一般式 (I B) で示される化合物は、一般式 (I I I)

【0229】

【化57】

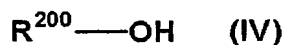


【0230】

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物と、一般式 (I V)

【0231】

【化58】



【0232】

(式中、 R^{200} は C 1 ~ 6 アルキル基、フェニル基で置換された C 1 ~ 6 アルキル基、または C 2 ~ 6 アルケニル基を表わす。) で示される化合物をエステル化反応に付し、さらに必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことにより製造することができる。

【0233】

エステル化反応は公知であり、例えば、

- (1) 酸ハライドを用いる方法、
- (2) 混合酸無水物を用いる方法、
- (3) 縮合剤を用いる方法等が挙げられる。

【0234】

これらの方法を具体的に説明すると、

(1) 酸ハライドを用いる方法は、例えば、カルボン酸を有機溶媒 (クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等) 中または無溶媒で、酸ハライド化剤 (オキザリルクロライド、チオニルクロライド等) と一

20℃～還流温度で反応させ、得られた酸ハライドを塩基（ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン、ジイソプロピルエチルアミン等）の存在下、アルコールと有機溶媒（クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等）中、0～40℃の温度で反応させることにより行なわれる。また、有機溶媒（ジオキサン、テトラヒドロフラン等）中、アルカリ水溶液（重曹水または水酸化ナトリウム溶液等）を用いて、酸ハライドと0～40℃で反応させることにより行なうこともできる。

【0235】

(2) 混合酸無水物を用いる方法は、例えば、カルボン酸を有機溶媒（クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等）中または無溶媒で、塩基（ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン、ジイソプロピルエチルアミン等）の存在下、酸ハライド（ピバロイルクロライド、トシルクロライド、メシルクロライド等）、または酸誘導体（クロロギ酸エチル、クロロギ酸イソブチル等）と、0～40℃で反応させ、得られた混合酸無水物を有機溶媒（クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等）中、アルコールと0～40℃で反応させることにより行なわれる。

【0236】

(3) 縮合剤を用いる方法は、例えば、カルボン酸とアルコールを、有機溶媒（クロロホルム、ジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等）中、または無溶媒で、塩基（ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン等）の存在下または非存在下、縮合剤（1, 3-ジシクロヘキシルカルボジイミド（DCC）、1-エチル-3-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]カルボジイミド（EDC）、1, 1'-カルボニルジイミダゾール（CDI）、2-クロロ-1-メチルピリジニウムヨウ素、1-プロピルホスホン酸環状無水物（1-propanephosphonic acid cyclic anhydride、PPA）等）を用い、1-ヒドロキシベンズトリアゾール（HOBt）を用いるか用いないで、0～40℃で反応させることにより行なわれる。

【0237】

これら (1)、(2) および (3) の反応は、いずれも不活性ガス（アルゴン、窒素等）雰囲気下、無水条件で行なうことが望ましい。

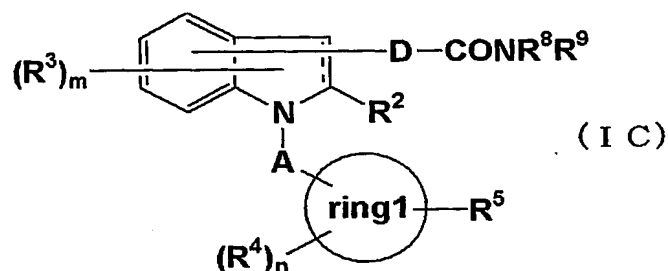
【0238】

保護基の脱保護反応は前記と同様の方法により行うことができる。

c) 一般式 (I) で示される化合物のうち、 R^1 が $-COR^6$ 基を表わし、かつ R^6 が $-NR^8R^9$ 基を表わす化合物、すなわち、一般式 (IC)

【0239】

【化59】



【0240】

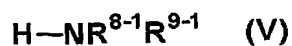
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物は以下に示す方法によって製造することができる。

【0241】

一般式 (IC) で示される化合物は、一般式 (III) で示される化合物と、一般式 (V)

【0242】

【化60】



【0243】

(式中、 R^{8-1} および R^{9-1} は R^8 および R^9 と同じ意味を表わすが、 R^{8-1} および R^{9-1} によって表わされる基に含まれる水酸基、またはアミノ基は保護が必要な場合には保護されているものとする。) で示される化合物をアミド化反応に付し、さらに必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことにより製造することができる。

【0244】

アミド化反応は公知であり、例えば、

- (1) 酸ハライドを用いる方法、
- (2) 混合酸無水物を用いる方法、
- (3) 縮合剤を用いる方法等が挙げられる。

【0245】

これらの方法を具体的に説明すると、

(1) 酸ハライドを用いる方法は、例えば、カルボン酸を有機溶媒（クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等）中または無溶媒で、酸ハライド化剤（オキサリルクロライド、チオニルクロライド等）と -20°C ～ 還流温度で反応させ、得られた酸ハライドを塩基（ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン、ジイソプロピルエチルアミン等）の存在下、アミンと有機溶媒（クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、酢酸エチル等）中、 $0 \sim 40^{\circ}\text{C}$ の温度で反応させることにより行なわれる。また、得られた酸ハライドを有機溶媒（ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン等）中、相間移動触媒（テトラブチルアンモニウムクロライド、トリエチルベンジルアンモニウムクロリド、トリ n -オクチルメチルアンモニウムクロリド、トリメチルデシルアンモニウムクロリド、テトラメチルアンモニウムブロミド等の四級アンモニウム塩等）の存在下または非存在下、アルカリ水溶液（重曹水または水酸化ナトリウム溶液等）を用いて、アミンと $0 \sim 40^{\circ}\text{C}$ で反応させることにより行なうこともできる。

【0246】

(2) 混合酸無水物を用いる方法は、例えば、カルボン酸を有機溶媒（クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等）中または無溶媒で、塩基（ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン、ジイソプロピルエチルアミン等）の存在下、酸ハライド（ピバロイルクロライド、トシルクロライド、メシルクロライド等）、または酸誘導体（クロロギ酸エチル、クロロギ酸イソブチル等）と、 $0 \sim 40^{\circ}\text{C}$ で反応させ、得られた混合酸無水物を有機溶媒（クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテ

ル、テトラヒドロフラン等) 中、アミンと 0~40℃で反応させることにより行なわれる。

【0247】

(3) 縮合剤を用いる方法は、例えば、カルボン酸とアミンを、有機溶媒(クロロホルム、ジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等) 中、または無溶媒で、塩基(ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン等) の存在下または非存在下、縮合剤(1, 3-ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、1-エチル-3-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]カルボジイミド(EDC)、1, 1'-カルボニルジイミダゾール(CDI)、2-クロロ-1-メチルピリジニウムヨウ素、1-プロピルホスホン酸環状無水物(1-propanephosphonic acid cyclic anhydride, PPA) 等) を用い、1-ヒドロキシベンズトリアゾール(HOBT) を用いるか用いないで、0~40℃で反応させることにより行なわれる。

【0248】

これら(1)、(2)および(3)の反応は、いずれも不活性ガス(アルゴン、窒素等) 雰囲気下、無水条件で行なうことが望ましい。

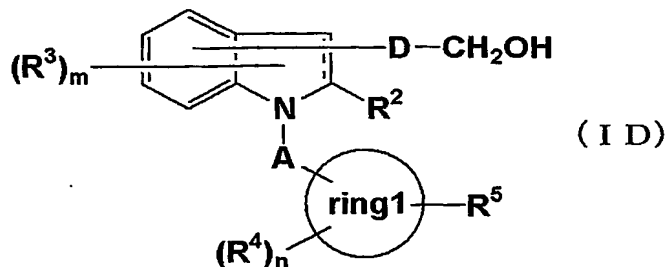
【0249】

保護基の脱保護反応は前記と同様の方法により行うことができる。

d) 一般式(I)で示される化合物のうち、 R^1 が $-CH_2OR^7$ 基を表わし、かつ R^7 が水素原子を表わす化合物、すなわち、一般式(ID)

【0250】

【化61】



【0251】

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物は、以下

に示す方法によって製造することができる。

【0252】

一般式 (I D) で示される化合物は、一般式 (I I I) で示される化合物を還元反応に付し、さらに必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことにより製造することができる。

【0253】

還元反応は公知であり、例えば、有機溶媒（テトラヒドロフラン等）中、ボラン錯体（ボラン・テトラヒドロフラン錯体、ボラン・ジメチルスルフィド錯体等）を用いて、0～80℃で行われるか、カルボン酸を不活性有機溶媒（クロロホルム、塩化メチレン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等）中または無溶媒で、三級アミン（ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン等）の存在下、酸誘導体（クロロギ酸エチル、クロロギ酸イソブチル等）と、0～40℃で反応させ、得られた混合酸無水物を不活性有機溶媒（クロロホルム、塩化メチレン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等）中、還元剤（水素化ホウ素ナトリウム等）を用いて、0～40℃で反応させることにより行なわれる。

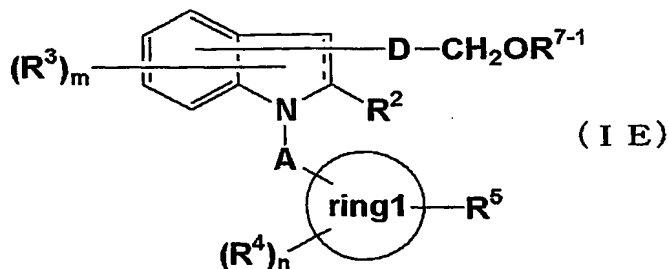
【0254】

保護基の脱保護反応は前記と同様の方法により行うことができる。

e) 一般式 (I) で示される化合物のうち、 R^1 が $-CH_2OR^7$ 基を表わし、かつ R^7 が C 2～6 アシル基を表わす化合物、すなわち、一般式 (I E)

【0255】

【化62】



【0256】

(式中、 R^{7-1} は C 2～6 アシル基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味

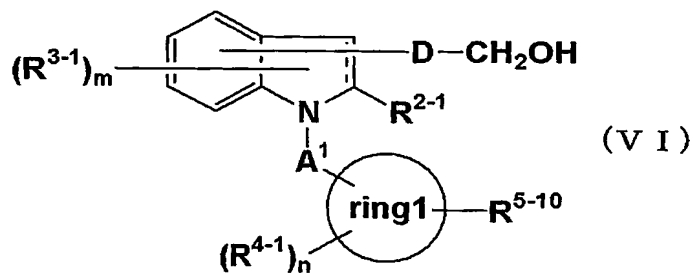
を表わす。)で示される化合物は以下に示す方法によって製造することができる。

【0257】

一般式 (I E) で示される化合物は、一般式 (V I)

【0258】

【化63】

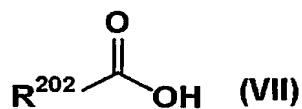


【0259】

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物と、一般式 (V I I)

【0260】

【化64】



【0261】

(式中、R 202はC 1～5アルキル基を表わす。)で示される化合物をエステル化反応に付し、さらに必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことにより製造することができる。

【0262】

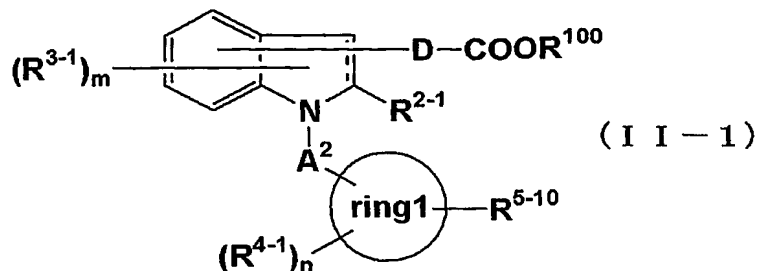
エステル化反応および保護基の脱保護反応は前記と同様の方法により行うことができる。

【0263】

一般式 (I I) で示される化合物のうち、Aがカルボニル基、または-S O₂-基を表わす化合物、すなわち、一般式 (I I-1)

【0264】

【化 6 5】



【0 2 6 5】

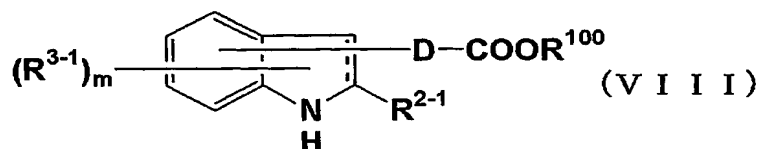
(式中、Aはカルボニル基、または-SO₂-基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物は以下に示す方法によって製造することができる。

【0 2 6 6】

一般式 (I I - 1) で示される化合物は、一般式 (V I I I)

【0 2 6 7】

【化 6 6】

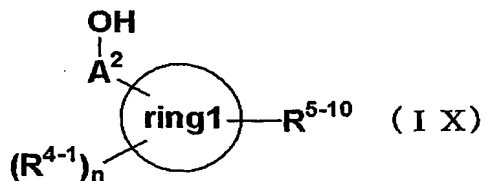


【0 2 6 8】

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物と、一般式 (I X)

【0 2 6 9】

【化 6 7】



【0 2 7 0】

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物をアミド化反応に付し、さらに必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことにより製造す

ることができる。

【0271】

アミド化反応および保護基の脱保護反応は前記と同様の方法により行なうことができる。

【0272】

また、一般式 (I I) で示される化合物のうち、R⁵が

【0273】

【化68】

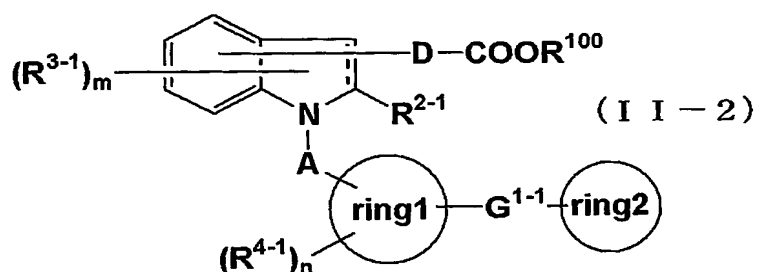


【0274】

を表わし、かつ G が —O—(C1~5アルキレン)— 基を表わす化合物、すなわち、一般式 (I I-2)

【0275】

【化69】

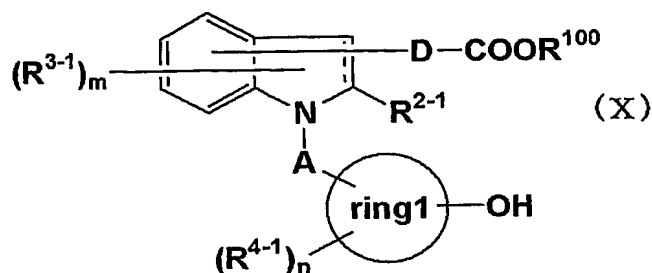


【0276】

(式中、G¹⁻¹は —O—(C1~5アルキレン)— 基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物は、一般式 (X)

【0277】

【化70】



【0278】

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物と、一般式 (X I)

【0279】

【化71】



【0280】

(式中、G¹⁻²はC¹～5アルキレン基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物をエーテル化反応に付し、さらに必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことにより製造することもできる。

【0281】

このエーテル化反応は公知であり、例えば、有機溶媒 (ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、ベンゼン、トルエン等) 中、アゾ化合物 (アゾジカルボン酸ジエチル (DEAD)、アゾジカルボン酸ジイソプロピル、1, 1' - (アゾジカルボニル) ジピペリジン、1, 1' - アゾビス (N, N-ジメチルホルムアミド) 等) およびホスフィン化合物 (トリフェニルホスフィン、トリブチルホスフィン、トリメチルホスフィン、ポリマーサポートトリフェニルホスフィン等) の存在下、相当するアルコール化合物と 0～60℃で反応させることにより行なわれる。

【0282】

保護基の脱保護反応は前記と同様の方法により行なうことができる。

【0283】

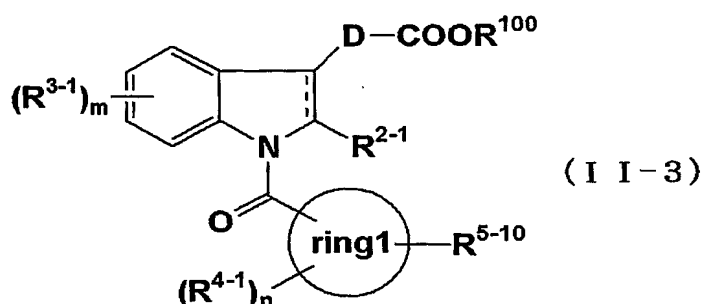
一般式 (I I)、(I V)、(V) (V I I)、(V I I I)、(I X)、(X) および (X I) で示される化合物はそれ自体公知であるか、あるいは公知の方法により容易に製造することができる。

【0284】

例えば、一般式 (I I) で示される化合物のうち、 $-D-COOR^{100}$ 基がインドール環の 3 位に置換し、 R^{3-1} がインドール環の 4~7 位に置換し、かつ A がカルボニル基である化合物、すなわち、一般式 (I I-3)

【0285】

【化 7 2】



【0286】

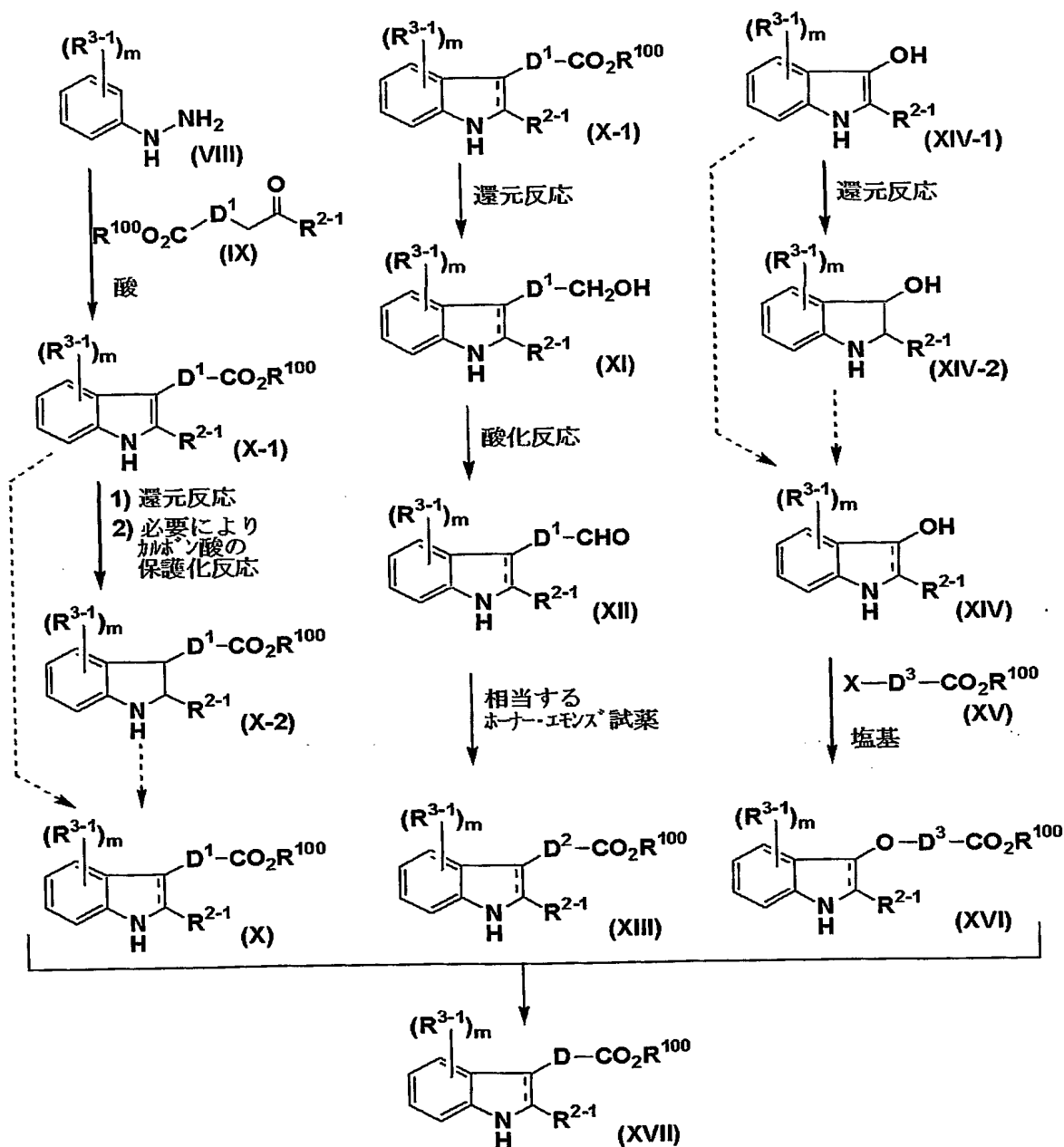
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物は、以下の反応工程式 1 および 2 で示される方法により製造することができる。

反応工程式中、 D^1 は単結合、または C 1~6 アルキレン基を表わし、 D^2 は C 2~6 アルケニレン基を表わし、 D^3 は C 1~6 アルキレン基を表わし、 R^{203} はハロゲン原子、または水酸基を表わし、 R^{204} は水酸基の保護基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。

【0287】

【化73】

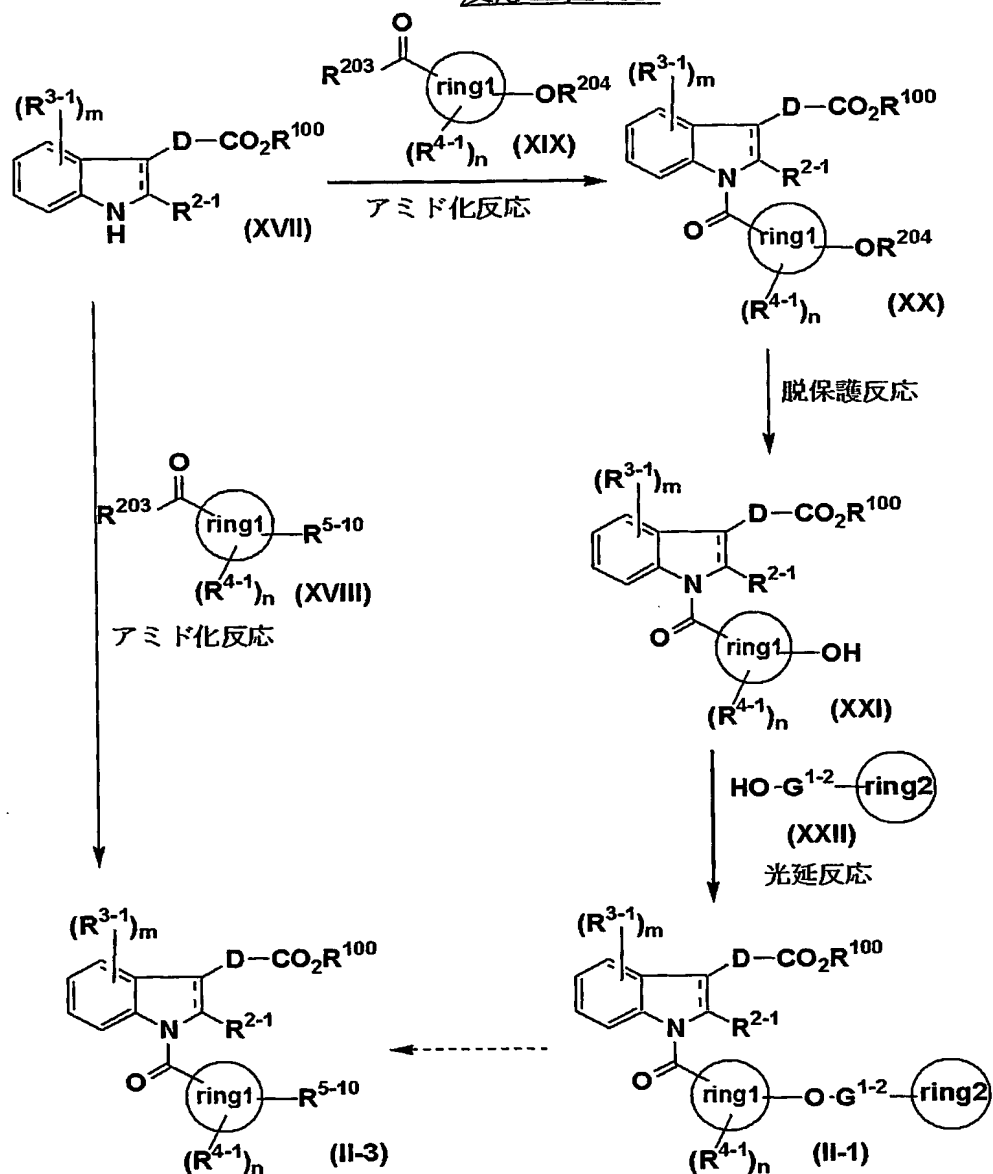
反応工程式1



【0288】

【化 7 4】

反応工程式 2



【0289】

反応工程式 1 および 2 中、出発原料として用いた一般式 (VIII)、(IX)、(XIV-1)、(XV)、(VIII)、(IX) および (XXII) で示される化合物は公知であるか、あるいは公知の方法により容易に製造することができる。

【0290】

例えば、(XIV-1) で示される化合物は、Tetrahedron., 30, 1445-1455

(1974)記載の方法に準じて製造することができる。

【0291】

本明細書中の各反応において、反応生成物は通常の前製手段、例えば、常圧下または減圧下における蒸留、シリカゲルまたはケイ酸マグネシウムを用いた高速液体クロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、あるいはカラムクロマトグラフィーまたは洗浄、再結晶等の方法により前製することができる。前製は各反応ごとに行なってもよいし、いくつかの反応終了後に行なってもよい。

【0292】

【本発明化合物の薬理活性】

一般式 (I) で示される本発明化合物は、ヒト CRTH2 受容体に強く結合し、拮抗する。例えば、実験室の実験では、以下に示す受容体結合実験および受容体拮抗活性測定実験により、これらを確認した。

【0293】

測定方法は W0 01/14882 号、特開 2002-98702 に一般的な記載がある。本発明者らは種々の改良を加え、簡便で精度良くヒト CRTH2 受容体に対する本発明化合物等の作用を測定できる方法を用いて行った。具体的には、以下の実験例で示すが、いずれもヒト CRTH2 受容体遺伝子を安定的に発現させたチャイニーズハムスター卵巣細胞（以下、CRTH2-CHO と略記する。）を用いた。

[実験例 1] ヒト CRTH2 受容体に対する [^3H] -PGD₂ 結合アッセイ
培養した CRTH2-CHO をトリプシン処理して集めた後、 3×10^5 cells/mL となるよう培地（10% ウシ胎児血清 (FCS)、 $100 \mu\text{g/mL}$ ストレプトマイシン (Gibco BRL) および 100 U/mL ペニシリン (Gibco BRL) を含む Ham's F-12 (Gibco BRL)）に懸濁した。この細胞を 96 ウェル培養プレート (Packard) に 1 ウェル当たり $100 \mu\text{L}$ ずつ播種し、5% CO₂ 存在下、37℃ にて 2 日間培養した。各ウェル内の培地を除去し、 $150 \mu\text{L}$ の 10 mmol/L HEPES を含む Hank's balanced salt solution (HBSS、Gibco BRL) (HEPES/HBSS、pH 7.4) を添加した（細胞洗浄）。 10 mmol/L HEPES/HBSS による細胞洗浄操作を計 2 回

行った。80 μ L の 10 mmol/L HEPES/HBSS を各ウェルに加えた後、媒体（1%ジメチルスルホキシド（DMSO）を含む 10 mmol/L HEPES/HBSS）または媒体に溶解した本発明化合物を 10 μ L 添加した。媒体または本発明化合物の代わりに非標識の PGD₂（終濃度：10 μ mol/L）を添加した群を非特異的結合群とした。反応は、30 nM [³H] - PGD₂（Amersham）を 10 μ L 添加（[³H] - PGD₂ の終濃度：3 nmol/L）後 1 分間攪拌することで開始した。室温で 60 分間インキュベーション後、反応液を除去して反応を停止させた。各ウェルに 150 μ L の 0.1% ウシ血清アルブミン（BSA、Sigma）を含む 10 mmol/L HEPES/HBSS を添加後、同緩衝液を除去して細胞を洗浄した。この洗浄操作を計 2 回行った。液体シンチレーションカクテル（Microscinti 40、Packard）130 μ L を各ウェルに添加して 15 分間攪拌後、96 ウェル用シンチレーションカウンター（TopCount、Packard）にて放射活性を測定した。[³H] - PGD₂ のヒト CRTH2 受容体への特異的結合量は、非特異的結合群以外の群の放射活性から非特異的結合群の放射活性を差し引いて算出した。媒体群および本発明化合物群における [³H] - PGD₂ の特異的結合量から本発明化合物による阻害率を算出し、推定された IC₅₀ 値（媒体群における特異的結合量を 50% 阻害するのに要する本発明化合物の濃度）から下式に従い K_i 値（本発明化合物の解離定数）を算出した。

【0294】

$$K_i = IC_{50} / (1 + ([L] * / K_d))$$

* : [³H] - PGD₂ の濃度（3 nmol/L）、K_d : [³H] - PGD₂ の解離定数

なお、[³H] - PGD₂ の K_d 値は、前記の方法に準じて、種々濃度の [³H] - PGD₂ 添加時の特異的結合量を算出し、非線形回帰分析より推定した。

【0295】

上記の測定結果から、本発明化合物は 10 μ mol/L 以下の K_i 値で、ヒト CRTH2 受容体に対して強く結合することがわかった。

【実験例 2】 CRTH2-CHO を用いた細胞内カルシウムアッセイ

培養したCRTH2-CHOをトリプシン処理して集めた後、細胞内カルシウム指示薬を含む緩衝液 [$10\text{ }\mu\text{mol/L}$ Fura 2-AM (同仁化学)、 0.05% pluronic (登録商標) F-127 (Molecular Probe)、 $250\text{ }\mu\text{mol/L}$ スルフィンピラゾン (Sigma)、 0.1% BSAおよび 10 mmol/L HEPES (同仁化学) を含む Ca^{2+} 、 Mg^{2+} が存在しないHBSS、 $\text{pH}7.4$] に、細胞密度が約 $3\times 10^6\text{ cells/mL}$ となるように懸濁した。細胞懸濁液を 5% CO_2 存在下 37°C にて1時間インキュベーション後、室温下 800 rpm で3分間遠心した。細胞ペレットにアッセイ緩衝液 (1% BSA、 $250\text{ }\mu\text{mol/L}$ スルフィンピラゾンおよび 20 mmol/L HEPESを含むHBSS (ニッスイ)、 $\text{pH}7.4$) を添加して懸濁後、再度室温下 800 rpm で3分間遠心した (細胞の洗浄)。この細胞洗浄操作をもう一度繰り返した。遠心して得られた細胞ペレットにアッセイ緩衝液を添加して懸濁し、さらにアッセイ緩衝液を加えて希釈し細胞密度を $2\times 10^6\text{ cells/mL}$ に調整した。調整した細胞懸濁液の $100\text{ }\mu\text{L}$ を96ウェル培養プレート (コースター3614、Corning) の各ウェルに分注した。96ウェル培養プレートを蛍光分光光度計 (FDSS-6000、浜松ホトニクス) にセットし、励起波長 340 および 380 nm で 510 nm での蛍光強度を測定した。励起波長 340 および 380 nm における 510 nm での蛍光強度比 ($340/380\text{ nm}$) を細胞内Ca濃度の指標とした。蛍光強度測定開始30秒後、媒体 (アッセイ緩衝液で希釈した 5% DMSO) または本発明化合物を $25\text{ }\mu\text{L}$ 添加した。5分後、 60 nmol/L PGD_2 (DMSOで溶解・希釈した $6\text{ }\mu\text{mol/L}$ PGD_2 をアッセイ緩衝液で希釈して 60 nmol/L に調製) を $25\text{ }\mu\text{L}$ 添加し (PGD_2 の終濃度: 10 nmol/L)、さらに蛍光強度を90秒間測定した。対照群 (媒体添加群) の PGD_2 による蛍光強度比の上昇に対する本発明化合物群のそれより本発明化合物のヒトCRTH2受容体に対する拮抗作用を IC_{50} 値を指標に評価した。

【0296】

上記の測定結果から、本発明化合物は $10\text{ }\mu\text{mol/L}$ 以下の IC_{50} 値で、ヒトCRTH2受容体に対して強く拮抗することがわかった。

【0297】

一般式 (I) で示される本発明化合物は、ヒト DP 受容体にも強く結合し、拮抗する。例えば、実験室の実験では、以下に示す受容体結合実験および受容体拮抗活性測定実験により、これらを確認できた。

【0298】

測定方法は WO 96/23066 号に一般的な記載がある。本発明者らは種々の改良を加え、簡便で精度良くヒト DP 受容体に対する本発明化合物等の作用を測定できる方法を用いて行った。具体的には、以下に実施例で示すが、いずれもヒト DP 受容体遺伝子を安定的に発現させたチャイニーズハムスター卵巣細胞（以下、DP-CHO と称す）を用いた。

[実験例 3] ヒト DP 受容体に対する $[^3\text{H}]$ -PGD₂ 結合アッセイ

DP-CHO 細胞を培養し、一般的な方法したがって膜画分を調製した。

【0299】

ポリエチレン製チューブに調製した膜画分 50 μL （膜蛋白質量：30-200 μg ）、アッセイ緩衝液（1 mmol/L EDTA、5 mmol/L Mg²⁺ および 10 mmol/L Mn²⁺ を含む 25 mmol/L HEPES-NaOH、pH 7.4）100 μL 、媒体（DMSO）または本発明化合物 1 μL （DMSO の終濃度：0.5%）および 10 nmol/L $[^3\text{H}]$ -PGD₂ を 50 μL （終濃度：2.5 nmol/L）を入れ室温でインキュベーションした。非特異的結合群では媒体の代わりに 2 mmol/L の PGD₂ を添加した（PGD₂ の終濃度：10 $\mu\text{mol/L}$ ）。20 分後、チューブに 1 mL の氷冷した洗浄用緩衝液（0.01% BSA および 100 mmol/L NaCl を含む 10 mmol/L Tris-HCl 緩衝液、pH 7.4）を添加して反応を停止させた。直ちに減圧下吸引ろ過して膜画分をガラス繊維濾紙（GF/B）上にトラップした。ガラス繊維濾紙上の膜画分を洗浄用緩衝液約 2 mL で 1 回洗浄後、ガラス繊維濾紙を乾燥させた。乾燥させたガラス繊維濾紙をガラスバイアルに入れ、液体シンチレーションカクテルを添加後、放射活性を液体シンチレーションカウンターで測定した。

【0300】

[^3H] - PGD₂ のヒト DP 受容体への特異的結合量は、非特異的結合群以外の群の放射活性から非特異的結合群の放射活性を差し引いて算出した。媒体群および本発明化合物群における [^3H] - PGD₂ の特異的結合量から本発明化合物による阻害率を算出し、推定された IC₅₀ 値（媒体群における特異的結合量を 50% 阻害するのに要する本発明化合物の濃度）から下式に従い K_i 値（本発明化合物の解離定数）を算出した。

【0301】

$$K_i = IC_{50} / (1 + ([L] * / K_d))$$

* : [^3H] - PGD₂ の濃度 (2.5 nmol/L)、K_d : [^3H] - PGD₂ の解離定数

なお、[^3H] - PGD₂ の K_d 値は、前記の方法に準じて、種々濃度の [^3H] - PGD₂ 添加時の特異的結合量を算出し、非線形回帰分析より推定した。

【0302】

上記の測定結果から、本発明化合物は 10 $\mu\text{mol/L}$ 以下の K_i 値で、ヒト DP 受容体に対して強く結合することがわかった。

【実験例 4】 DP-CHO を用いた cAMP アッセイ

培養した DP-CHO 細胞を、10% FCS、100 $\mu\text{g/mL}$ ストレプトマイシン、100 U/mL ペニシリンおよび 287 $\mu\text{g/mL}$ L-グルタミンを含む minimum essential medium Eagle alpha modification (Sigma) に懸濁した。細胞懸濁液を 24 ウェル培養プレートに 1×10^5 cells/ウェルの細胞密度で播種し、5% CO₂、37℃ で 2 日間培養した。各ウェルを minimum essential medium (MEM、Gibco BRL) 500 μL で洗浄後、2 $\mu\text{mol/L}$ のジクロフェナックを含む MEM を 500 μL 添加し 37℃ で 10 分間インキュベーションした。上清を吸引して除去した後、アッセイメディウム (1 mmol/L 3-イソブチル-1-メチルキサンチン、2 $\mu\text{mol/L}$ ジクロフェナックおよび 1% BSA を含む MEM) 450 μL を加え、37℃ で 10 分間インキュベーションした。PGD₂ と媒体 (DMSO) を含むアッセイメディウム、または PGD₂ と本発明化合物を含むアッセイメディウム 50 μL

(PGD₂の終濃度: 10 nmol/L) を添加して反応を開始し、37℃でインキュベーションした。10分後、氷冷したトリクロロ酢酸(TCA) (10% w/v) 500 μLを添加して反応を停止させた。この反応液を1回凍結(-80℃)、融解を行なった後、スクレイパーで細胞をはがし、13,000 rpmで3分間遠心した。上清を採取し、上清中のcAMP濃度をcAMPアッセイ・キット(Amersham)を用いてenzyme immunoassay法にて測定した。すなわち、上記で得られる上清200 μLを200 μLの0.5 mol/L トリーノクチルアミン/クロロホルム溶液(53/239, v/v)を含むポリプロピレン製チューブに移し、クロロホルム層にTCAを抽出したのち、水層(上層)をサンプルとしてcAMPアッセイ・キットに記載されている方法に順じてサンプル中のcAMP量を定量した。

【0303】

本発明化合物のヒトDP受容体拮抗作用の強度は、PGD₂がサブマキシマム(submaximum)なcAMP産生作用を示す10 nmol/LにおけるcAMP産生量に対する抑制率からIC₅₀値(本発明化合物非存在下におけるcAMP産生量を50%阻害するのに要する本発明化合物の濃度)として算出した。

【0304】

上記の測定結果から、本発明化合物は10 μmol/L以下のIC₅₀値で、ヒトDP受容体に対して強く拮抗することがわかった。

【0305】

【毒性】

一般式(I)で示される本発明化合物の毒性は十分に低いものであり、医薬品として使用するために十分安全であることが確認された。

【0306】

【医薬品への適用】

一般式(I)で示される本発明化合物は、PGD₂受容体、すなわちCRTH₂受容体および/またはDP受容体に結合し、拮抗する。

【0307】

一般式 (I) で示される本発明化合物は、C R T H 2 受容体に結合し、拮抗するため、アレルギー性疾患（例えば、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎、アトピー性皮膚炎、気管支喘息、食物アレルギーなど）、全身性肥満細胞症、全身性肥満細胞活性化障害、アナフィラキシーショック、気道収縮、蕁麻疹、湿疹、にきび、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症、副鼻腔炎、偏頭痛、鼻茸、過敏性血管炎、好酸球増多症、接触性皮膚炎、痒みを伴う疾患（例えば、アトピー性皮膚炎、蕁麻疹、アレルギー性結膜炎、アレルギー性鼻炎、接触性皮膚炎など）、痒みに伴う行動（引っかき行動、殴打など）により二次的に発生する疾患（例えば、白内障、網膜剥離、炎症、感染、睡眠障害など）、炎症、慢性閉塞性肺疾患、虚血再灌流障害、脳血管障害、自己免疫疾患、脳外傷、肝傷害、移植片拒絶、慢性関節リウマチ、胸膜炎、変形性関節症、クローン病、潰瘍性大腸炎、過敏性腸症候群等の疾患の予防および／または治療に有用であると考えられる。また、睡眠、血小板凝集にも関わっており、これらの疾患にも有用であると考えられる。

【0308】

また、一般式 (I) で示される化合物は D P 受容体にも結合し、拮抗するため、アレルギー性疾患（例えばアレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎、アトピー性皮膚炎、気管支喘息、食物アレルギーなど）、全身性肥満細胞症、全身性肥満細胞活性化障害、アナフィラキシーショック、気道収縮、蕁麻疹、湿疹、にきび、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症、副鼻腔炎、偏頭痛、鼻茸、過敏性血管炎、好酸球増多症、接触性皮膚炎、痒みを伴う疾患（例えば、アトピー性皮膚炎、蕁麻疹、アレルギー性結膜炎、アレルギー性鼻炎、接触性皮膚炎など）、痒みに伴う行動（引っかき行動、殴打など）により二次的に発生する疾患（例えば、白内障、網膜剥離、炎症、感染、睡眠障害など）、炎症、慢性閉塞性肺疾患、虚血再灌流障害、脳血管障害、自己免疫疾患、脳外傷、肝傷害、移植片拒絶、慢性関節リウマチ、胸膜炎、変形性関節症、クローン病、潰瘍性大腸炎、過敏性腸症候群等の疾患の予防および／または治療に有用であると考えられる。

【0309】

一般式 (I) で示される本発明化合物のうち、P G D₂ 受容体以外に対する結

合が弱いものは、他の作用を発現しないため、副作用の少ない薬剤となる可能性がある。

【0310】

一般式 (I) で示される本発明化合物は、

- 1) その化合物の予防および／または治療効果の補完および／または増強、
- 2) その化合物の動態・吸収改善、投与量の低減、
および／または
- 3) その化合物の副作用の軽減のために他の薬剤と組み合わせて、併用剤として投与してもよい。

【0311】

一般式 (I) で示される本発明化合物と他の薬剤の併用剤は、1つの製剤中に両成分を配合した配合剤の形態で投与してもよく、また別々の製剤にして投与する形態をとってもよい。この別々の製剤にして投与する場合には、同時投与および時間差による投与が含まれる。また、時間差による投与は、一般式 (I) で示される本発明化合物を先に投与し、他の薬剤を後に投与してもよいし、他の薬剤を先に投与し、一般式 (I) で示される本発明化合物を後に投与してもよく、それぞれの投与方法は同じでも異なってもよい。それぞれの薬剤は、固体組成物であってもよいし、液体組成物であってもよい。

【0312】

上記併用剤により、予防および／または治療効果を奏する疾患は特に限定されず、一般式 (I) で示される本発明化合物の予防および／または治療効果を補完および／または増強する疾患であればよい。

【0313】

例えば、一般式 (I) で示される本発明化合物のアレルギー性鼻炎に対する予防および／または治療効果の補完および／または増強のための他の薬剤としては、例えば、抗ヒスタミン剤、メディエーター遊離抑制薬、トロンボキサン合成酵素阻害剤、トロンボキサン A₂ 受容体拮抗剤、ロイコトリエン受容体拮抗剤、ステロイド剤、 α アドレナリン受容体刺激薬、キサンチン誘導体、抗コリン薬、一酸化窒素合成酵素阻害剤等が挙げられる。

【0314】

例えば、一般式 (I) で示される本発明化合物のアレルギー性結膜炎に対する予防および／または治療効果の補完および／または増強のための他の薬剤としては、例えば、ロイコトリエン受容体拮抗剤、抗ヒスタミン剤、メディエーター遊離抑制薬、非ステロイド系抗炎症薬、プロスタグランジン類、ステロイド剤、一酸化窒素合成酵素阻害剤等が挙げられる。

【0315】

抗ヒスタミン剤としては、例えば、フマル酸ケトチフェン、メキタジン、塩酸アゼラスチン、オキサトミド、テルフェナジン、フマル酸エメダスチン、塩酸エピナスチン、アステミゾール、エバスチン、塩酸セチリジン、ベボタスチン、フェキソフェナジン、ロラタジン、デスロラタジン、塩酸オロパタジン、TAK-427、ZCR-2060、NIP-530、モメタゾンフロエート、ミゾラスチン、BP-294、アンドラスト、オーラノフィン、アクリバスチン等が挙げられる。

【0316】

メディエーター遊離抑制薬としては、例えば、トラニラスト、クロモグリク酸ナトリウム、アンレキサノクス、レピリナスト、イブジラスト、ダザノラスト、ペミロラストカリウム等が挙げられる。

【0317】

トロンボキサン合成酵素阻害剤としては、例えば、塩酸オザグレル、イミトロダストナトリウム等が挙げられる。

【0318】

トロンボキサンA₂受容体拮抗剤としては、例えば、セラトロダスト、ラマトロバン、ドミトロバンカルシウム水和物、KT-2-962等が挙げられる。

【0319】

ロイコトリエン受容体拮抗剤としては、例えば、プランルカスト水和物、モンテルカスト、ザフィルルカスト、MCC-847、KCA-757、CS-615、YM-158、L-740515、CP-195494、LM-1484、RS-635、A-93178、S-36496、BIIL-284、ONO-

4057等が挙げられる。

【0320】

ステロイド剤としては、例えば、外用薬としては、プロピオン酸クロベタゾール、酢酸ジフロラゾン、フルオシノニド、フランカルボン酸モメタゾン、ジプロピオン酸ベタメタゾン、酪酸プロピオン酸ベタメタゾン、吉草酸ベタメタゾン、ジフルプレドナート、プデソニド、吉草酸ジフルコルトロン、アムシノニド、ハルシノニド、デキサメタゾン、プロピオン酸デキサメタゾン、吉草酸デキサメタゾン、酢酸デキサメタゾン、酢酸ヒドロコルチゾン、酪酸ヒドロコルチゾン、酪酸プロピオン酸ヒドロコルチゾン、プロピオン酸デプロドン、吉草酸酢酸プレドニゾロン、フルオシノロンアセトニド、プロピオン酸ベクロメタゾン、トリウムシノロンアセトニド、ピバル酸フルメタゾン、プロピオン酸アルクロメタゾン、酪酸クロベタゾン、プレドニゾロン、プロピオン酸ベクロメタゾン、フルドロキシコルチド等が挙げられる。

【0321】

内服薬、注射剤としては、酢酸コルチゾン、ヒドロコルチゾン、リン酸ヒドロコルチゾンナトリウム、コハク酸ヒドロコルチゾンナトリウム、酢酸フルドロコルチゾン、プレドニゾロン、酢酸プレドニゾロン、コハク酸プレドニゾロンナトリウム、ブチル酢酸プレドニゾロン、リン酸プレドニゾロンナトリウム、酢酸ハロプレドン、メチルプレドニゾロン、酢酸メチルプレドニゾロン、コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム、トリウムシノロン、酢酸トリウムシノロン、トリウムシノロンアセトニド、デキサメサゾン、酢酸デキサメタゾン、リン酸デキサメタゾンナトリウム、パルミチン酸デキサメタゾン、酢酸パラメサゾン、ベタメタゾン等が挙げられる。

【0322】

吸入剤としては、プロピオン酸ベクロメタゾン、プロピオン酸フルチカゾン、プデソニド、フルニソリド、トリウムシノロン、ST-126P、シクレソニド、デキサメタゾンパロミチオネート、モメタゾンフランカルボネート、プラスチックスルホネート、デフラザコート、メチルプレドニゾロンスレプタネート、メチルプレドニゾロンナトリウムスクシネート等が挙げられる。

【0323】

キサンチン誘導体としては、例えば、アミノフィリン、テオフィリン、ドキソフィリン、シパムフィリン、ジプロフィリン等が挙げられる。

【0324】

抗コリン剤としては、例えば、臭化イプラトロピウム、臭化オキシトロピウム、臭化フルトロピウム、臭化シメトロピウム、テミベリン、臭化チオトロピウム、レバトロペート（UK-112166）等が挙げられる。

【0325】

非ステロイド系抗炎症薬としては、例えば、サザピリン、サリチル酸ナトリウム、アスピリン、アスピリン・ダイアルミネート配合、ジフルニサル、インドメタシン、スプロフェン、ウフェナマート、ジメチルイソプロピルアズレン、ブフェキサマク、フェルビナク、ジクロフェナク、トルメチンナトリウム、クリノリル、フェンブフェン、ナプメトン、プログルメタシン、インドメタシンファルネシル、アセメタシン、マレイン酸プログルメタシン、アンフェナクナトリウム、モフェゾラク、エトドラク、イブプロフェン、イブプロフェンピコノール、ナプロキセン、フルルビプロフェン、フルルビプロフェンアキセチル、ケトプロフェン、フェノプロフェンカルシウム、チアプロフェン、オキサプロジン、プラノプロフェン、ロキソプロフェンナトリウム、アルミノプロフェン、ザルトプロフェン、メフェナム酸、メフェナム酸アルミニウム、トルフェナム酸、フロクタフェニン、ケトフェニルブタゾン、オキシフェンブタゾン、ピロキシカム、テノキシカム、アンピロキシカム、ナパゲルン軟膏、エピリゾール、塩酸チアラミド、塩酸チノリジン、エモルファゾン、スルピリン、ミグレニン、サリドン、セデスG、アミピローN、ソルボン、ピリン系感冒薬、アセトアミノフェン、フェナセチン、メシル酸ジメトチアジン、シメトリド配合剤、非ピリン系感冒薬等が挙げられる。

【0326】

プロスタグランジン類（以下、PGと略記する。）としては、例えば、PG受容体としてPGE受容体（EP1、EP2、EP3、EP4）、PGF受容体（FP）、PGI受容体（IP）、TX受容体（TP）等のPG受容体に結合する

化合物が挙げられる。それらは疾患の症状などに応じてアゴニスト、アンタゴニスト等が適宜選ばれる。

【0327】

他のPGD受容体(DP、CRTH2)アンタゴニストとしては、例えば、S-5751(WO97/00853記載の化合物)、特開2002-98702号明細書図15記載の化合物等が挙げられる。

【0328】

一般式(I)で示される化合物と他の薬剤の重量比は特に限定されない。

【0329】

他の薬剤は、任意の2種以上を組み合わせて投与してもよい。

【0330】

また、一般式(I)で示される化合物の予防および/または治療効果を補完および/または増強する他の薬剤には、上記したメカニズムに基づいて、現在までに見出されているものだけでなく今後見出されるものも含まれる。

【0331】

一般式(I)で示される本発明化合物またはそれらの薬学的に許容される塩、または一般式(I)で示される本発明化合物と他の薬剤の併用剤を上記の目的で用いるには、通常、全身的または局所的に、経口または非経口の形で投与される。

【0332】

投与量は、年齢、体重、症状、治療効果、投与方法、処理時間等により異なるが、通常、成人一人あたり、1回につき、1mgから1000mgの範囲で、1日1回から数回経口投与されるか、または成人一人あたり、1回につき、1mgから100mgの範囲で、1日1回から数回非経口投与(好ましいのは、点鼻剤、点眼剤または軟膏剤)されるか、または1日1時間から24時間の範囲で静脈内に持続投与される。

【0333】

もちろん前記したように、投与量は、種々の条件によって変動するので、上記投与量より少ない量で十分な場合もあるし、また範囲を越えて必要な場合もある

【0334】

一般式 (I) で示される化合物またはそれらの薬学的に許容される塩、または一般式 (I) で示される化合物と他の薬剤の併用剤を投与する際には、経口投与のための固体組成物、液体組成物およびその他の組成物および非経口投与のための注射剤、外用剤、坐剤等として用いられる。

【0335】

経口投与のための固体組成物には、錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤等が含まれる。

【0336】

カプセル剤には、ハードカプセルおよびソフトカプセルが含まれる。

【0337】

このような固体組成物においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質が、少なくともひとつの不活性な希釈剤、例えばラクトース、マンニトール、グルコース、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウムと混合される。組成物は、常法に従って、不活性な希釈剤以外の添加剤、例えばステアリン酸マグネシウムのような潤滑剤、繊維素グリコール酸カルシウムのような崩壊剤、ラクトースのような安定化剤、グルタミン酸またはアスパラギン酸のような溶解補助剤を含有していてもよい。錠剤または丸剤は必要により白糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートなどの胃溶性あるいは腸溶性物質のフィルムで被覆していてもよいし、また2以上の層で被覆していてもよい。さらにゼラチンのような吸収されうる物質のカプセルも包含される。

【0338】

経口投与のための液体組成物は、薬剤的に許容される乳濁剤、溶液剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含む。このような液体組成物においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質が、一般的に用いられる不活性な希釈剤（例えば、精製水、エタノール）に含有される。この組成物は、不活性な希釈剤以外に湿潤剤、懸濁剤のような補助剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、防腐剤を含有していてもよい。

【0339】

経口投与のためのその他の組成物としては、ひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、それ自体公知の方法により処方されるスプレー剤が含まれる。この組成物は不活性な希釈剤以外に亜硫酸水素ナトリウムのような安定剤と等張性を与えるような緩衝剤、例えば塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウムあるいはクエン酸のような等張剤を含有していてもよい。スプレー剤の製造方法は、例えば米国特許第2,868,691号および同第3,095,355号に詳しく記載されている。

【0340】

本発明による非経口投与のための注射剤としては、無菌の水性および／または非水性の溶液剤、懸濁剤、乳濁剤を包含する。水性の溶液剤、懸濁剤としては、例えば注射用蒸留水および生理食塩水が含まれる。非水溶性の溶液剤、懸濁剤としては、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油のような植物油、エタノールのようなアルコール類、ポリソルベート80（登録商標）等がある。また、無菌の水性と非水性の溶液剤、懸濁剤および乳濁剤を混合して使用してもよい。このような組成物は、さらに防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤（例えば、ラクトース）、溶解補助剤（例えば、グルタミン酸、アスパラギン酸）のような補助剤を含んでいてもよい。これらはバクテリア保留フィルターを通する過、殺菌剤の配合または照射によって無菌化される。これらはまた無菌の固体組成物を製造し、例えば凍結乾燥品の使用前に、無菌化または無菌の注射用蒸留水または他の溶媒に溶解して使用することもできる。

【0341】

非経口投与のための点眼剤の剤形としては、点眼液、懸濁型点眼液、乳濁型点眼液、用時溶解型点眼液および眼軟膏が含まれる。

【0342】

これらの点眼剤は公知の方法に準じて製造される。例えば、点眼液の場合には、等張化剤（塩化ナトリウム、濃グリセリン等）、緩衝化剤（リン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム等）、界面活性剤（ポリソルベート80（商品名）、ステアリン酸ポリオキシシル40、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油等）、安定化剤（クエン酸ナトリウム、エデト酸ナトリウム等）、防腐剤（塩化ベンザルコニウム、パ

ラベン等)などを必要に応じて適宜選択して調製される。これらは最終工程において滅菌するか無菌操作法によって調製される。

【0343】

非経口投与のための吸入剤としては、エアロゾル剤、吸入用粉末剤又は吸入用液剤が含まれ、当該吸入用液剤は用時に水又は他の適当な媒体に溶解又は懸濁させて使用する形態であってもよい。

【0344】

これらの吸入剤は公知の方法に準じて製造される。

【0345】

例えば、吸入用液剤の場合には、防腐剤（塩化ベンザルコニウム、パラベン等）、着色剤、緩衝化剤（リン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム等）、等張化剤（塩化ナトリウム、濃グリセリン等）、増粘剤（カリボキシビニルポリマー等）、吸収促進剤などを必要に応じて適宜選択して調製される。

【0346】

吸入用粉末剤の場合には、滑沢剤（ステアリン酸およびその塩等）、結合剤（デンプン、デキストリン等）、賦形剤（乳糖、セルロース等）、着色剤、防腐剤（塩化ベンザルコニウム、パラベン等）、吸収促進剤などを必要に応じて適宜選択して調製される。

【0347】

吸入用液剤を投与する際には通常噴霧器（アトマイザー、ネブライザー）が使用され、吸入用粉末剤を投与する際には通常粉末薬剤用吸入投与器が使用される。

【0348】

非経口投与のためのその他の組成物としては、ひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、常法により処方される外溶液剤、軟膏剤、塗布剤、直腸内投与のための坐剤および腔内投与のためのペッサリー等が含まれる。

【参考例および実施例】

以下、参考例および実施例によって本発明を詳述するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

【0349】

クロマトグラフィーによる分離の箇所、TLCに示されているカッコ内の溶媒は、使用した溶出溶媒または展開溶媒を示し、割合は体積比を表わす。

【0350】

NMRの箇所に示されているカッコ内の溶媒は、測定に使用した溶媒を示している。

【0351】

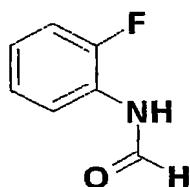
なお、参考例および実施例に示される化合物名は、ACD/Name (バージョン5.05、Advanced Chemistry Development Inc. 社製) によって命名した。

参考例 1

2-フルオロフェニルホルムアミド

【0352】

【化75】



【0353】

アルゴンガス雰囲気下、0℃で無水酢酸 (15.5mL) にギ酸 (6.1mL) を滴下し、50℃で2時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却後、テトラヒドロフラン (10mL) で希釈した。希釈液に2-フルオロアニリン (5.56g) のテトラヒドロフラン (20mL) 溶液を室温で加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を濃縮することにより、下記物性値を有する標題化合物を得た。得られた標題化合物は、精製することなく次の反応に用いた。

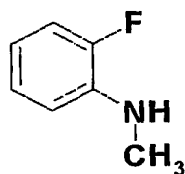
TLC: R_f 0.70 (ヘキサン: 酢酸エチル = 2:1)。

参考例 2

N-(2-フルオロフェニル)-N-メチルアミン

【0354】

【化 7 6】



【0355】

アルゴンガス雰囲気下、参考例 1 で製造した化合物の無水テトラヒドロフラン (25 mL) 溶液に 0℃ でボラン・テトラヒドロフラン錯体 (1 M テトラヒドロフラン溶液; 125 mL) を加え、50℃ で 2 時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却後、氷浴中、メタノール (30 mL) および 4 N 塩化水素ジオキサン溶液 (10 mL) を加え、60℃ で 1 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、2 N 水酸化ナトリウム水溶液に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶液をセライト (登録商標) でろ過し、ろ液を濃縮した。残渣に混合溶媒 (ヘキサン: 酢酸エチル = 10 : 1) を加え、シリカゲル上ろ過した。溶出液を濃縮することにより、下記物性値を有する標題化合物 (6.45 g) を得た。

TLC: R_f 0.85 (ヘキサン: 酢酸エチル = 5 : 1) ;

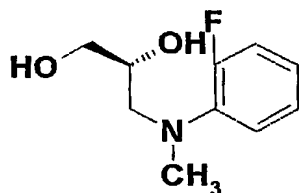
NMR (CDCl₃) : δ 7.00-6.91 (m, 2H), 6.80-6.55 (m, 2H), 3.90 (br.s, 1H), 2.82 (s, 3H)。

参考例 3

(2S) - 3 - ((2-フルオロフェニル) (メチル) アミノ) - 1, 2 - プロパンジオール

【0356】

【化 7 7】



【0357】

アルゴンガス雰囲気下、参考例 2 で製造した化合物 (1.24 g)、(R) - (+) - グリシドール (1.11 g、アルドリッチ社製、98% ee) およびエタノール (1 mL) の混合物を 50℃ で 12 時間撹拌した。反応混合物を濃縮することにより、下記物性値を有する標題化合物を得た。得られた標題化合物は、精製することなく次の反応に用いた。

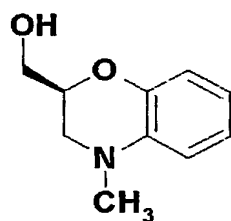
TLC: R_f 0.40 (ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1)。

参考例 4

((2S) - 4 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - 1, 4 - ベンズオキサジン - 2 - イル) メタノール

【0358】

【化78】



【0359】

参考例 3 で製造した化合物の無水ジメチルホルムアミド (10 mL) 溶液に、水浴中、カリウム *t*-ブトキシド (1.68 g) を加え、80℃ で 3 時間撹拌した。反応混合物を水に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶液をセライト (登録商標) でろ過し、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 3 : 1) で精製し、下記物性値を有する標題化合物 (1.55 g、97.6% ee) を得た。

TLC: R_f 0.35 (ヘキサン: 酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.90-6.79 (m, 2H), 6.70-6.60 (m, 2H), 4.33 (m, 1H), 3.82 (dd, J = 13.0, 4.2 Hz, 1H), 3.79 (dd, J = 13.0, 4.2 Hz, 1H), 3.19 (dd, J = 10.2, 2.1 Hz, 1H), 3.17 (dd, J = 11.4, 5.4 Hz, 1H), 2.86 (s, 3H)。

【0360】

本標題化合物の光学純度は、高速液体クロマトグラフィー (HPLC) を用いて決定した。

【0361】

使用したカラム: CHIRALCEL OD (ダイセル化学工業 (株))

0.46 cm ϕ \times 25 cm、

使用した流速: 1 ml / 分、

使用した溶媒: ヘキサン: 2-プロパノール = 93 : 7、

使用した検出波長: 254 nm、

保持時間: 30.70分、

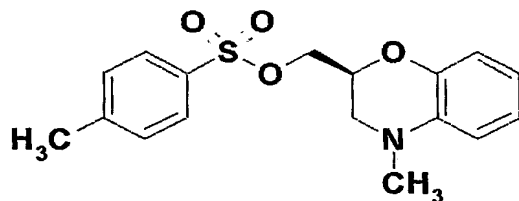
使用した温度: 24℃。

参考例 5

((2S) - 4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジン-2-イル) メチル 4-メチルベンゼンスルホネート

【0362】

【化79】



【0363】

アルゴン雰囲気下、参考例 4 で製造した化合物 (3.06 g) をテトラヒドロフラン (9 ml) に溶解し、トリエチルアミン (5 ml) を加えた。反応液に p-トルエンスルホン酸塩化物 (3.42 g) のテトラヒドロフラン (9 ml) 溶液と N,N-ジメチルアミノピリジン (209 mg) を加え、室温で 4 時間攪拌した。反応液に水を加えた後、t-ブチルメチルエーテルで抽出した。有機層を濃縮し、得られた残渣にイソプロピルアルコールを加えて固化した。固体をろ取り、イソプロピルアルコールで洗浄後乾燥して、以下の物性値を有する標題化合物 (5.12 g) を得た。

TLC: R_f 0.81 (ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1) ;

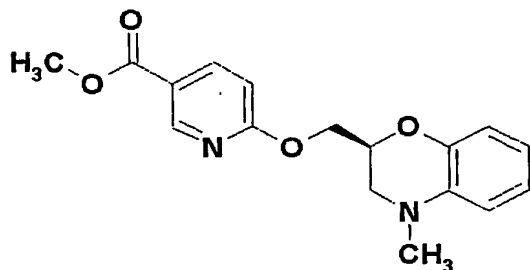
NMR (CDCl₃) : δ 7.80 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.25-7.15 (m, 1H), 6.83 (m, 1H), 6.67-6.61 (m, 2H), 4.45 (m, 1H), 4.19-4.15 (m, 2H), 3.24 (dd, J = 11.6, 2.8 Hz, 1H), 3.08 (dd, J = 11.6, 6.0 Hz, 1H), 2.82 (s, 3H), 2.45 (s, 3H)。

参考例 6

メチル 6-((2S)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-イル)メトキシ)ニコチネート

【0364】

【化80】



【0365】

メチル 6-ヒドロキシニコチネート (1.0 g) のジメチルホルムアミド (10 mL) 溶液に炭酸セシウム (4.7 g) および参考例 5 で製造した化合物 (2.2 g) を加え、60℃で6時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して、下記物性値を有する標題化合物を得た。

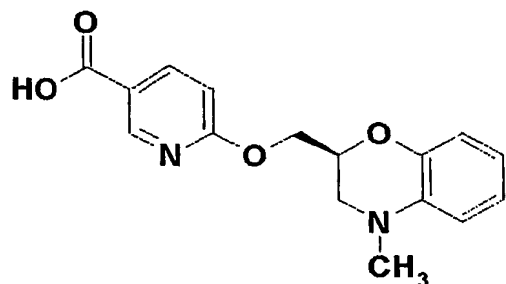
TLC: R_f 0.22 (ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1)。

参考例 7

6-((2S)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-イル)メトキシ)ニコチン酸

【0366】

【化 8 1】



【0367】

参考例 6 で製造した化合物のメタノール (30 mL) - テトラヒドロフラン (10 mL) 溶液に、5 N 水酸化ナトリウム水溶液 (20 mL) を加え、室温にて一晚撹拌した。反応液に 2 N 塩酸を加えて中性とし、酢酸エチルにて抽出した。有機層を水、飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を留去し、得られた残渣を酢酸エチルとヘキサンの混合溶媒で洗浄して、以下の物性値を有する標題化合物 (1.3 g) を得た。

TLC: R_f 0.43 (クロロホルム: メタノール = 9:1) ;

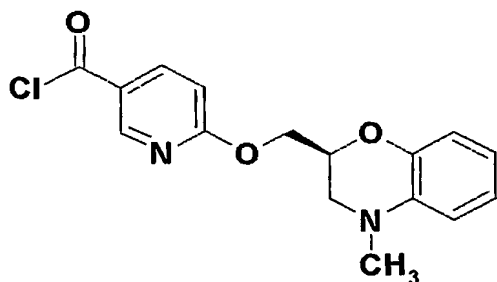
NMR (CDCl₃) : δ 8.20 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.91 (dd, J = 9.6, 2.4 Hz, 1H), 6.94-6.86 (m, 1H), 6.85-6.79 (m, 1H), 6.75-6.67 (m, 2H), 6.59 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.68-4.58 (m, 1H), 4.47 (dd, J = 13.5, 3.0 Hz, 1H), 4.07 (dd, J = 13.5, 7.5 Hz, 1H), 3.40 (dd, J = 12.0, 2.7 Hz, 1H), 3.07 (dd, J = 12.0, 5.7 Hz, 1H), 2.89 (s, 3H)。

参考例 8

6 - (((2 S) - 4 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - 1, 4 - ベンズオキサジン - 2 - イル) メトキシ) ニコチノイル クロリド

【0368】

【化 8 2】



【0369】

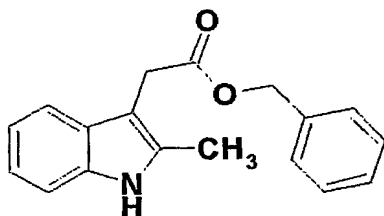
参考例 7 で製造した化合物 (195 mg) をジメトキシエタン (5 mL) に溶解し、オキサリルクロリド (0.13 mL) およびジメチルホルムアミド (0.4 μ L) を加え、40℃にて1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、標題化合物 (207 mg) を得た。

参考例 9

ベンジル (2-メチル-1H-インドール-3-イル) アセテート

【0370】

【化83】



【0371】

アルゴンガス雰囲気下、2-(2-メチルインドール-3-イル) 酢酸 (1.73 g) のジメチルホルムアミド (20 mL) 溶液に炭酸カリウム (2.52 g) およびベンジルブロマイド (1.2 mL) を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物を放冷後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4 : 1) で精製し、下記物性値を有する標題化合物 (2.63 g) を得た。

TLC: R_f 0.52 (ヘキサン: 酢酸エチル = 7 : 3) ;

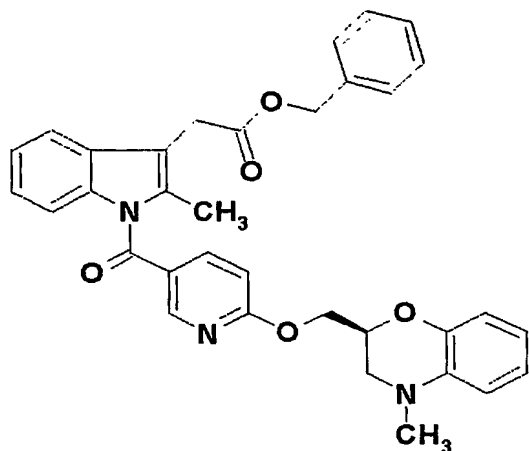
NMR (CDCl₃) : δ 7.83 (brs, 1H), 7.55-7.48 (m, 1H), 7.37-7.25 (m, 6H), 7.16-7.04 (m, 2H), 5.11 (s, 2H), 3.74 (s, 2H), 2.40 (s, 3H)。

実施例 1

ベンジル (2-メチル-1-((6-((2S)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジン-2-イル)メトキシ)-3-ピリジニル)カルボニル)-1H-インドール-3-イル) アセテート

【0372】

【化 8 4】



【0373】

参考例 8 で製造した化合物 (207 mg) および参考例 9 で製造した化合物 (140 mg) の塩化メチレン (5 mL) 溶液に、20 N 水酸化ナトリウム水溶液 (0.13 mL) およびテトラブチルアンモニウムクロリド (14 mg) を加え、室温にて 3 時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルおよび水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を水および飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4 : 1 → 1 : 1) にて精製して、以下の物性値を有する本発明化合物 (50 mg) を得た。

TLC : R_f 0.35 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 1) ;

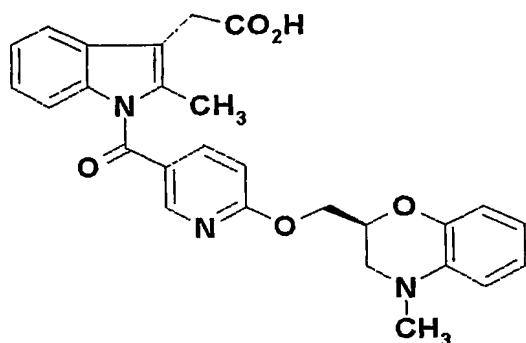
NMR (CDCl₃) : δ 7.98 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 9.3, 2.7 Hz, 1H), 7.56-7.48 (m, 1H), 7.43-7.08 (m, 8H), 6.90-6.79 (m, 1H), 6.74-6.62 (m, 4H), 5.14 (s, 2H), 4.67-4.57 (m, 1H), 4.49-4.38 (m, 1H), 4.08-3.94 (m, 1H), 3.76 (s, 2H), 3.38 (dd, J = 12.0, 2.7 Hz, 1H), 3.07 (dd, J = 12.0, 5.7 Hz, 1H), 2.85 (s, 3H), 2.44 (s, 3H)。

実施例 2

(2-メチル-1-((6-((2S)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジン-2-イル)メトキシ)-3-ピリジニル)カルボニル)-1H-インドール-3-イル) 酢酸

【0374】

【化 85】



【0375】

アルゴン雰囲気下、実施例 1 で製造した化合物 (50 mg) の酢酸エチル (5 mL) 溶液に 20% 水酸化パラジウム-炭素 (25 mg) を加え、水素雰囲気下 2 時間攪拌した。溶液をセライト (登録商標) でろ過し、ろ液を酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和塩化アンモニウム水溶液、水、飽和食塩水にて順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を留去して、以下の物性値を有する本発明化合物 (15 mg) を得た。

TLC: R_f 0.52 (クロロホルム: メタノール = 9:1);

NMR (CDCl₃): δ 7.96 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 9.6, 2.4 Hz, 1H), 7.57-7.51 (m, 1H), 7.27-7.08 (m, 3H), 6.90-6.76 (m, 1H), 6.76-6.50 (m, 4H), 4.67-4.56 (m, 1H), 4.50-4.38 (m, 1H), 4.07-3.92 (m, 1H), 3.75 (s, 2H), 3.37 (dd, J = 12.0, 3.3 Hz, 1H), 3.07 (dd, J = 12.0, 5.4 Hz, 1H), 2.85 (s, 3H), 2.46 (s, 3H)。

実施例 3 (1) ~ 実施例 3 (46)

2-(2-メチルインドール-3-イル) 酢酸または相当するカルボン酸誘導体、および参考例 8 で製造した化合物または相当する酸ハライド誘導体を用いて、参考例 9 → 実施例 1 → 実施例 2 と同様の操作に付すことにより、以下の本発明化合物を得た。

実施例 3 (1)

(1-(4-((2S)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジンを-2-イル)メトキシ)ベンゾイル)-1H-インドール-3-

イル) 酢酸

TLC: Rf 0.45 (メタノール: クロロホルム = 1 : 10);

NMR (CDCl₃): δ 8.32 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.45-7.33 (m, 3H), 7.05 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.95-6.80 (m, 2H), 6.72 (m, 2H), 4.69 (m, 1H), 4.31 (dd, J = 9.9, 5.1 Hz, 1H), 4.21 (dd, J = 9.9, 6.3 Hz, 1H), 3.75 (s, 2H), 3.41 (dd, J = 12.0, 2.4 Hz, 1H), 3.28 (dd, J = 12.0, 6.6 Hz, 1H), 2.92 (s, 3H)。

実施例 3 (2)

(1 - (2 - メチル - 4 - ((2S) - 4 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - 1, 4 - ベンズオキサジン - 2 - イル) メトキシ) ベンゾイル) - 1H - インドール - 3 - イル) 酢酸

TLC: Rf 0.48 (クロロホルム: メタノール = 9 : 1);

NMR (CDCl₃): δ 8.28 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.58-7.53 (m, 1H), 7.42-7.29 (m, 3H), 7.12 (s, 1H), 6.92-6.82 (m, 4H), 6.76-6.66 (m, 2H), 4.72-4.62 (m, 1H), 4.29 (dd, J = 9.6, 4.8 Hz, 1H), 4.18 (dd, J = 9.6, 6.6 Hz, 1H), 3.71 (s, 2H), 3.41 (dd, J = 11.7, 2.7 Hz, 1H), 3.27 (dd, J = 11.7, 6.6 Hz, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.34 (s, 3H)。

実施例 3 (3)

(1 - (3 - メチル - 4 - ((2S) - 4 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - 1, 4 - ベンズオキサジン - 2 - イル) メトキシ) ベンゾイル) - 1H - インドール - 3 - イル) 酢酸

TLC: Rf 0.44 (クロロホルム: メタノール = 9 : 1);

NMR (CDCl₃): δ 8.30 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.61-7.52 (m, 3H), 7.41-7.27 (m, 3H), 6.97-6.81 (m, 3H), 6.76-6.66 (m, 2H), 4.74-4.65 (m, 1H), 4.32 (dd, J = 9.6, 4.8 Hz, 1H), 4.22 (dd, J = 9.6, 6.6 Hz, 1H), 3.74 (s, 2H), 3.42 (dd, J = 11.7, 2.7 Hz, 1H), 3.31 (dd, J = 11.7, 6.3 Hz, 1H), 2.93 (s, 3H), 2.30 (s, 3H)。

実施例 3 (4)

(1 - ((5 - クロロ - 6 - ((2S) - 4 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2

H-1, 4-ベンズオキサジン-2-イル) メトキシ) -3-ピリジニル) カルボニル) -2-メチルー1H-インドール-3-イル) 酢酸

TLC: Rf 0.40 (クロロホルム: メタノール=9:1);

NMR (CDCl₃): δ 7.91 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.59-7.50 (m, 1H), 7.30-7.10 (m, 4H), 6.87-6.76 (m, 1H), 6.68-6.47 (m, 2H), 4.68-4.58 (m, 1H), 4.54-4.42 (m, 1H), 4.14-4.00 (m, 1H), 3.75 (s, 2H), 3.37 (dd, J = 11.7, 3.0 Hz, 1H), 3.07 (dd, J = 11.7, 5.4 Hz, 1H), 2.84 (s, 3H), 2.45 (s, 3H)。

実施例 3 (5)

(2-メチルー1-((3-((2S)-4-メチルー3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジン-2-イル) メトキシ) -5-イソキサゾリル) カルボニル) -1H-インドール-3-イル) 酢酸

TLC: Rf 0.38 (酢酸エチル: ヘキサン: 酢酸=5:5:1);

NMR (CDCl₃): δ 2.36 (s, 3H) 2.91 (s, 3H) 3.23 (dd, J=11.40, 6.60 Hz, 1H) 3.35 (dd, J=11.40, 3.00 Hz, 1H) 3.69 (s, 2H) 4.55 (m, 2H) 4.68 (m, 1H) 6.64 (s, 1H) 6.70 (m, 2H) 6.88 (m, 2H) 7.23 (m, 2H) 7.34 (m, 1H) 7.49 (m, 1H)。

実施例 3 (6)

(5-フルオロ-2-メチルー1-((5-((2S)-4-メチルー3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジン-2-イル) メトキシ) -2-チエニル) カルボニル) -1H-インドール-3-イル) 酢酸

TLC: Rf 0.49 (酢酸エチル: ヘキサン: 酢酸=5:5:1);

NMR (CDCl₃): δ 2.45 (s, 3H) 2.91 (s, 3H) 3.25 (dd, J=11.63, 6.32 Hz, 1H) 3.37 (dd, J=11.70, 3.00 Hz, 1H) 3.70 (s, 2H) 4.32 (dd, J=9.89, 5.68 Hz, 1H) 4.39 (dd, J=9.90, 5.40 Hz, 1H) 4.69 (m, 1H) 6.32 (d, J=4.39 Hz, 1H) 6.70 (m, 2H) 6.86 (m, 2H) 7.16 (dd, J=8.97, 2.38 Hz, 1H) 7.28 (m, 3H)。

実施例 3 (7)

(1-((3-(2-エトキシエトキシ) -5-イソキサゾリル) カルボニル)

—5—フルオロ—2—メチル—1H—インドール—3—イル) 酢酸

TLC: Rf 0.37 (酢酸エチル:ヘキサン:酢酸=5:5:1);

NMR (CDCl₃): δ 1.26 (t, J=7.02 Hz, 3 H) 2.33 (s, 3 H) 3.61 (q, J=7.02 Hz, 2 H) 3.66 (s, 2 H) 3.82 (m, 2 H) 4.49 (m, 2 H) 6.63 (s, 1 H) 6.93 (td, J=9.02, 2.47 Hz, 1 H) 7.15 (dd, J=8.60, 2.56 Hz, 1 H) 7.36 (dd, J=9.06, 4.30 Hz, 1 H)。

実施例 3 (8)

(1—((3—(2—(2-ブトキシエトキシ)エトキシ)—5—イソキサゾリル)カルボニル)—2—メチル—1H—インドール—3—イル) 酢酸

TLC: Rf 0.48 (クロロホルム:メタノール=9:1);

NMR (CDCl₃): δ 0.92 (t, J=7.32 Hz, 3 H) 1.37 (m, 2 H) 1.58 (m, 2 H) 2.37 (s, 3 H) 3.48 (t, J=6.59 Hz, 2 H) 3.62 (m, 2 H) 3.72 (m, 4 H) 3.89 (m, 2 H) 4.50 (m, 2 H) 6.61 (s, 1 H) 7.24 (m, 2 H) 7.34 (d, J=7.80 Hz, 1 H) 7.49 (d, J=6.96 Hz, 1 H)。

実施例 3 (9)

(1—((3—((2S)—2, 3-ジヒドロ—1—ベンゾフラン—2—イルメトキシ)—5—イソキサゾリル)カルボニル)—2—メチル—1H—インドール—3—イル) 酢酸

TLC: Rf 0.33 (酢酸エチル:ヘキサン:酢酸=5:5:1);

NMR (CDCl₃): δ 2.36 (s, 3 H) 3.09 (dd, J=15.74, 7.51 Hz, 1 H) 3.40 (dd, J=15.74, 9.70 Hz, 1 H) 3.70 (s, 2 H) 4.54 (m, 2 H) 5.20 (m, 1 H) 6.63 (s, 1 H) 6.88 (m, 2 H) 7.23 (m, 5 H) 7.49 (dd, J=6.87, 1.56 Hz, 1 H)。

実施例 3 (10)

(5—クロロ—1—((3—((2S)—2, 3-ジヒドロ—1, 4—ベンゾジオキシ—2—イルメトキシ)—5—イソキサゾリル)カルボニル)—2—メチル—1H—インドール—3—イル) 酢酸

TLC: Rf 0.55 (塩化メチレン:メタノール=9:1);

NMR (CDCl₃): δ 2.35 (s, 3 H) 3.68 (s, 2 H) 4.20 (dd, J=11.50, 6.20

Hz, 1 H) 4.38 (dd, $J=11.50, 2.00$ Hz, 1 H) 4.61 (m, 3 H) 6.67 (s, 1 H) 6.91 (m, 4 H) 7.18 (dd, $J=9.00, 1.80$ Hz, 1 H) 7.31 (d, $J=9.00$ Hz, 1 H) 7.47 (d, $J=1.80$ Hz, 1 H)。

実施例 3 (11)

(2-メチル-1-(4-((2S)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジン-2-イル)メトキシ)-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル)-1H-インドール-3-イル) 酢酸

TLC: Rf 0.53 (酢酸エチル:ヘキサン:酢酸=5:5:1);

NMR (CDCl_3): δ 2.42 (s, 3 H) 2.91 (s, 3 H) 3.32 (dd, $J=12.00, 5.70$ Hz, 1 H) 3.42 (dd, $J=12.00, 2.70$ Hz, 1 H) 3.75 (s, 2 H) 4.28 (dd, $J=9.34, 7.51$ Hz, 1 H) 4.41 (dd, $J=9.30, 2.40$ Hz, 1 H) 4.72 (m, 1 H) 6.69 (m, 2 H) 6.82 (m, 1 H) 6.89 (m, 1 H) 6.96 (d, $J=8.42$ Hz, 1 H) 7.07 (m, 2 H) 7.20 (t, $J=7.51$ Hz, 1 H) 7.52 (d, $J=7.69$ Hz, 1 H) 7.87 (dd, $J=8.79, 2.20$ Hz, 1 H) 8.08 (d, $J=2.20$ Hz, 1 H)。

実施例 3 (12)

(5-クロロ-2-メチル-1-(4-((2S)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジン-2-イル)メトキシ)-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル)-1H-インドール-3-イル) 酢酸

TLC: Rf 0.40 (酢酸エチル:ヘキサン:酢酸=5:5:1);

NMR (CDCl_3): δ 2.40 (s, 3 H) 2.91 (s, 3 H) 3.32 (dd, $J=8.70, 6.00$ Hz, 1 H) 3.42 (dd, $J=8.70, 3.00$ Hz, 1 H) 3.71 (s, 2 H) 4.29 (dd, $J=9.15, 7.32$ Hz, 1 H) 4.42 (dd, $J=9.60, 4.80$ Hz, 1 H) 4.73 (m, 1 H) 6.69 (m, 2 H) 6.81 (m, 1 H) 6.88 (m, 2 H) 7.03 (dd, $J=8.70, 2.10$ Hz, 1 H) 7.10 (d, $J=8.79$ Hz, 1 H) 7.49 (d, $J=2.20$ Hz, 1 H) 7.84 (dd, $J=8.79, 2.20$ Hz, 1 H) 8.05 (d, $J=2.20$ Hz, 1 H)。

実施例 3 (13)

(2,5-ジメチル-1-(4-((2S)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジン-2-イル)メトキシ)-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル)-1H-インドール-3-イル) 酢酸

TLC: Rf 0.43 (酢酸エチル:ヘキサン:酢酸=5:5:1);

NMR (CDCl₃): δ 2.41 (s, 6 H) 2.91 (s, 3 H) 3.32 (dd, J=11.72, 5.86 Hz, 1 H) 3.42 (dd, J=12.00, 3.00 Hz, 1 H) 3.72 (s, 2 H) 4.28 (dd, J=9.34, 7.51 Hz, 1 H) 4.41 (dd, J=9.60, 4.80 Hz, 1 H) 4.72 (m, 1 H) 6.69 (m, 2 H) 6.81 (m, 2 H) 6.89 (m, 2 H) 7.08 (d, J=8.79 Hz, 1 H) 7.29 (s, 1 H) 7.85 (dd, J=8.79, 2.20 Hz, 1 H) 8.06 (d, J=1.83 Hz, 1 H)。

実施例 3 (14)

(1-(2-クロロ-4-((2S)-4,6-ジメチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジンを2-イル)メトキシ)ベンゾイル)-5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-3-イル) 酢酸

TLC: Rf 0.48 (クロロホルム:メタノール=10:1);

NMR (CDCl₃): δ 2.26 (s, 3 H) 2.28 (s, 3 H) 2.90 (s, 3 H) 3.25 (dd, J=11.53, 6.41 Hz, 1 H) 3.38 (m, 1 H) 3.65 (s, 2 H) 4.18 (dd, J=9.70, 5.86 Hz, 1 H) 4.27 (m, 1 H) 4.64 (m, 1 H) 6.51 (m, 2 H) 6.73 (d, J=7.87 Hz, 1 H) 6.84 (m, 1 H) 6.95 (dd, J=8.60, 2.38 Hz, 1 H) 7.04 (d, J=2.38 Hz, 1 H) 7.13 (dd, J=8.60, 2.20 Hz, 1 H) 7.21 (dd, J=9.06, 4.49 Hz, 1 H) 7.43 (d, J=8.60 Hz, 1 H)。

実施例 3 (15)

(5-クロロ-1-(2-クロロ-4-((2S)-4,6-ジメチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジンを2-イル)メトキシ)ベンゾイル)-2-メチル-1H-インドール-3-イル) 酢酸

TLC: Rf 0.47 (クロロホルム:メタノール=10:1);

NMR (CDCl₃): δ 2.26 (s, 3 H) 2.28 (s, 3 H) 2.90 (s, 3 H) 3.24 (dd, J=11.63, 6.50 Hz, 1 H) 3.37 (m, 1 H) 3.64 (s, 2 H) 4.17 (m, 1 H) 4.27 (m, 1 H) 4.64 (m, 1 H) 6.51 (m, 2 H) 6.73 (d, J=7.87 Hz, 1 H) 6.94 (dd, J=8.60, 2.38 Hz, 1 H) 7.05 (m, 2 H) 7.13 (d, J=8.70 Hz, 1 H) 7.42 (m, 2 H)。

実施例 3 (16)

(1-(2-クロロ-4-((2S)-4,6-ジメチル-3,4-ジヒドロ

—2H—1, 4—ベンズオキサジン—2—イル) メトキシ) ベンゾイル) —2,
5—ジメチル—1H—インドール—3—イル) 酢酸

TLC: Rf 0.47 (クロロホルム: メタノール=10:1);

NMR (CDCl₃): δ 2.27 (s, 3H) 2.29 (s, 3H) 2.39 (s, 3H) 2.90 (s,
3H) 3.24 (dd, J=11.63, 6.32 Hz, 1H) 3.37 (m, 1H) 3.67 (s, 2H) 4.17 (
m, 1H) 4.26 (m, 1H) 4.63 (m, 1H) 6.51 (m, 2H) 6.72 (d, J=7.87 Hz, 1
H) 6.93 (m, 2H) 7.02 (m, 2H) 7.24 (s, 1H) 7.41 (d, J=8.60 Hz, 1H)。

実施例 3 (17)

(1—(2—クロロ—4—((2S)—4, 6—ジメチル—3, 4—ジヒドロ
—2H—1, 4—ベンズオキサジン—2—イル) メトキシ) ベンゾイル) —2—
メチル—1H—インドール—3—イル) 酢酸

TLC: Rf 0.46 (クロロホルム: メタノール=10:1);

NMR (CDCl₃): δ 2.28 (s, 3H) 2.30 (s, 3H) 2.90 (s, 3H) 3.24 (dd,
J=11.72, 6.22 Hz, 1H) 3.37 (m, 1H) 3.68 (s, 2H) 4.18 (dd, J=9.70, 6.
04 Hz, 1H) 4.27 (m, 1H) 4.63 (m, 1H) 6.51 (m, 2H) 6.73 (d, J=7.87 Hz
, 1H) 6.93 (dd, J=8.70, 2.47 Hz, 1H) 7.14 (m, 4H) 7.44 (m, 2H)。

実施例 3 (18)

(1—(4—((2S)—4, 6—ジメチル—3, 4—ジヒドロ—2H—1,
4—ベンズオキサジン—2—イル) メトキシ) ベンゾイル) —5—フルオロ—2
—メチル—1H—インドール—3—イル) 酢酸

TLC: Rf 0.46 (クロロホルム: メタノール=10:1);

NMR (CDCl₃): δ 2.27 (s, 3H) 2.32 (s, 3H) 2.89 (s, 3H) 3.24 (dd,
J=11.53, 6.59 Hz, 1H) 3.37 (m, 1H) 3.59 (s, 2H) 4.17 (dd, J=9.70, 6.
04 Hz, 1H) 4.27 (m, 1H) 4.63 (m, 1H) 6.50 (m, 2H) 6.72 (m, 2H) 6.89
(dd, J=9.15, 4.39 Hz, 1H) 6.97 (d, J=8.79 Hz, 2H) 7.10 (dd, J=8.97, 2
.56 Hz, 1H) 7.66 (d, J=8.79 Hz, 2H)。

実施例 3 (19)

(5—クロロ—1—(4—((2S)—4, 6—ジメチル—3, 4—ジヒドロ
—2H—1, 4—ベンズオキサジン—2—イル) メトキシ) ベンゾイル) —2—

メチル-1H-インドール-3-イル) 酢酸

TLC: Rf 0.47 (クロロホルム: メタノール=10:1);

NMR (CDCl₃): δ 2.27 (s, 3 H) 2.32 (s, 3 H) 2.89 (s, 3 H) 3.24 (m, 1 H) 3.37 (m, 1 H) 3.60 (s, 2 H) 4.17 (dd, J=9.43, 5.95 Hz, 1 H) 4.27 (m, 1 H) 4.63 (m, 1 H) 6.51 (m, 2 H) 6.72 (d, J=7.87 Hz, 1 H) 6.85 (d, J=8.60 Hz, 1 H) 6.94 (m, 3 H) 7.42 (s, 1 H) 7.66 (d, J=8.42 Hz, 2 H)。

実施例 3 (20)

(1-(4-((2S)-4,6-ジメチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジン-2-イル)メトキシ)ベンゾイル)-2,5-ジメチル-1H-インドール-3-イル) 酢酸

TLC: Rf 0.47 (クロロホルム: メタノール=10:1);

NMR (CDCl₃): δ 2.28 (s, 3 H) 2.40 (s, 3 H) 2.41 (s, 3 H) 2.90 (s, 3 H) 3.26 (m, 1 H) 3.39 (m, 1 H) 3.71 (s, 2 H) 4.19 (dd, J=9.70, 6.22 Hz, 1 H) 4.29 (m, 1 H) 4.65 (m, 1 H) 6.51 (m, 2 H) 6.73 (d, J=7.87 Hz, 1 H) 6.84 (m, 2 H) 6.99 (d, J=9.00 Hz, 2 H) 7.28 (m, 1 H) 7.71 (d, J=9.00 Hz, 2 H)。

実施例 3 (21)

(1-(4-((2S)-4,6-ジメチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジン-2-イル)メトキシ)-3-メチルベンゾイル)-5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-3-イル) 酢酸

TLC: Rf 0.48 (クロロホルム: メタノール=10:1);

NMR (CDCl₃): δ 2.25 (s, 3 H) 2.28 (s, 3 H) 2.35 (s, 3 H) 2.90 (s, 3 H) 3.29 (m, 1 H) 3.39 (m, 1 H) 3.64 (s, 2 H) 4.20 (m, 1 H) 4.29 (m, 1 H) 4.64 (m, 1 H) 6.51 (m, 2 H) 6.74 (m, 2 H) 6.85 (d, J=8.60 Hz, 1 H) 6.92 (m, 1 H) 7.12 (d, J=10.44 Hz, 1 H) 7.50 (d, J=10.44 Hz, 1 H) 7.57 (m, 1 H)。

実施例 3 (22)

(1-(4-((2S)-4,6-ジメチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジン-2-イル)メトキシ)-3-メチルベンゾイル)-2-

メチルー 1 H-インドール-3-イル) 酢酸

TLC: Rf 0.48 (クロロホルム: メタノール = 10 : 1);

NMR (CDCl₃): δ 2.26 (s, 3 H) 2.28 (s, 3 H) 2.41 (s, 3 H) 2.91 (s, 3 H) 3.29 (dd, J=11.44, 6.50 Hz, 1 H) 3.40 (m, 1 H) 3.73 (s, 2 H) 4.21 (dd, J=9.70, 6.22 Hz, 1 H) 4.30 (m, 1 H) 4.66 (m, 1 H) 6.51 (m, 2 H) 6.73 (d, J=7.87 Hz, 1 H) 6.87 (m, 1 H) 7.02 (m, 2 H) 7.16 (m, 1 H) 7.50 (d, J=7.69 Hz, 1 H) 7.55 (dd, J=8.51, 2.29 Hz, 1 H) 7.61 (m, 1 H)。

実施例 3 (23)

(1-(2-クロロ-4-((2S)-6-フルオロ-4-メチルー 3, 4-ジヒドロ-2 H-1, 4-ベンズオキサジン-2-イル)メトキシ)ベンゾイル)-2-メチルー 1 H-インドール-3-イル) 酢酸

TLC: Rf 0.59 (クロロホルム: メタノール = 9 : 1);

NMR (CDCl₃): δ 2.32 (s, 3 H) 2.91 (s, 3 H) 3.30 (dd, J=11.53, 6.77 Hz, 1 H) 3.40 (m, 1 H) 3.71 (s, 2 H) 4.18 (dd, J=9.98, 5.95 Hz, 1 H) 4.27 (m, 1 H) 4.60 (m, 1 H) 6.38 (m, 2 H) 6.74 (dd, J=8.70, 5.58 Hz, 1 H) 6.94 (dd, J=8.51, 2.47 Hz, 1 H) 7.14 (m, 4 H) 7.46 (m, 2 H)。

実施例 3 (24)

(5-クロロ-1-(2-クロロ-4-((2S)-6-フルオロ-4-メチルー 3, 4-ジヒドロ-2 H-1, 4-ベンズオキサジン-2-イル)メトキシ)ベンゾイル)-2-メチルー 1 H-インドール-3-イル) 酢酸

TLC: Rf 0.59 (クロロホルム: メタノール = 9 : 1);

NMR (CDCl₃): δ 2.28 (s, 3 H) 2.91 (s, 3 H) 3.30 (dd, J=11.53, 6.77 Hz, 1 H) 3.40 (m, 1 H) 3.66 (s, 2 H) 4.18 (dd, J=9.89, 5.86 Hz, 1 H) 4.27 (m, 1 H) 4.61 (m, 1 H) 6.38 (m, 2 H) 6.74 (dd, J=8.79, 5.49 Hz, 1 H) 6.95 (dd, J=8.60, 2.38 Hz, 1 H) 7.06 (m, 2 H) 7.14 (m, 1 H) 7.44 (dd, J=5.49, 3.30 Hz, 2 H)。

実施例 3 (25)

(1-(2-クロロ-4-((2S)-6-フルオロ-4-メチルー 3, 4-ジヒドロ-2 H-1, 4-ベンズオキサジン-2-イル)メトキシ)ベンゾイル

) - 2, 5-ジメチル-1H-インドール-3-イル) 酢酸

TLC: Rf 0.60 (クロロホルム: メタノール = 9:1);

NMR (CDCl₃): δ 2.30 (s, 3 H) 2.39 (s, 3 H) 2.91 (s, 3 H) 3.29 (m, 1 H) 3.40 (m, 1 H) 3.67 (s, 2 H) 4.17 (dd, J=9.89, 5.86 Hz, 1 H) 4.27 (m, 1 H) 4.60 (m, 1 H) 6.38 (m, 2 H) 6.74 (dd, J=8.42, 5.49 Hz, 1 H) 6.93 (m, 2 H) 7.02 (m, 2 H) 7.24 (s, 1 H) 7.42 (d, J=8.42 Hz, 1 H)。

実施例 3 (26)

(5-フルオロ-1-(4-((2S)-6-フルオロ-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジン-2-イル)メトキシ)-3-メチルベンゾイル)-2-メチル-1H-インドール-3-イル) 酢酸

TLC: Rf 0.66 (クロロホルム: メタノール = 9:1);

NMR (CDCl₃): δ 2.27 (s, 3 H) 2.39 (s, 3 H) 2.91 (s, 3 H) 3.34 (m, 1 H) 3.43 (m, 1 H) 3.70 (s, 2 H) 4.20 (dd, J=9.89, 6.04 Hz, 1 H) 4.31 (m, 1 H) 4.63 (m, 1 H) 6.38 (m, 2 H) 6.76 (m, 2 H) 6.88 (d, J=8.42 Hz, 1 H) 6.95 (dd, J=8.97, 4.39 Hz, 1 H) 7.16 (dd, J=8.88, 2.47 Hz, 1 H) 7.56 (m, 2 H)。

実施例 3 (27)

(5-クロロ-1-(4-((2S)-6-フルオロ-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジン-2-イル)メトキシ)-3-メチルベンゾイル)-2-メチル-1H-インドール-3-イル) 酢酸

TLC: Rf 0.69 (クロロホルム: メタノール = 9:1);

NMR (CDCl₃): δ 2.27 (s, 3 H) 2.41 (s, 3 H) 2.91 (s, 3 H) 3.34 (m, 1 H) 3.43 (m, 1 H) 3.71 (s, 2 H) 4.20 (dd, J=9.89, 6.22 Hz, 1 H) 4.31 (m, 1 H) 4.63 (m, 1 H) 6.38 (m, 2 H) 6.73 (dd, J=8.70, 5.40 Hz, 1 H) 6.89 (dd, J=8.42, 7.51 Hz, 2 H) 6.99 (m, 1 H) 7.48 (d, J=1.83 Hz, 1 H) 7.56 (m, 2 H)。

実施例 3 (28)

(1-(4-((2S)-6-フルオロ-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジン-2-イル)メトキシ)-2, 5-ジメチルベン

ゾイル) - 2-メチル-1H-インドール-3-イル) 酢酸

TLC: Rf 0.38 (酢酸エチル: ヘキサン: 酢酸 = 5 : 5 : 1);

NMR (CDCl₃): δ 2.17 (s, 3 H) 2.26 (s, 3 H) 2.34 (s, 3 H) 2.92 (s, 3 H) 3.34 (dd, J=11.70, 6.90 Hz, 1 H) 3.43 (dd, J=11.70, 3.00 Hz, 1 H) 3.72 (s, 2 H) 4.18 (dd, J=9.79, 6.32 Hz, 1 H) 4.29 (dd, J=9.79, 4.50 Hz, 1 H) 4.63 (m, 1 H) 6.38 (m, 2 H) 6.74 (m, 2 H) 7.04 (m, 2 H) 7.18 (m, 2 H) 7.48 (d, J=7.69 Hz, 1 H)。

実施例 3 (29)

(5-フルオロ-1-(4-((2S)-6-フルオロ-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジン-2-イル) メトキシ)-2,5-ジメチルベンゾイル)-2-メチル-1H-インドール-3-イル) 酢酸

TLC: Rf 0.37 (酢酸エチル: ヘキサン: 酢酸 = 5 : 5 : 1);

NMR (CDCl₃): δ 2.17 (s, 3 H) 2.25 (s, 3 H) 2.30 (s, 3 H) 2.92 (s, 3 H) 3.33 (dd, J=12.00, 6.90 Hz, 1 H) 3.43 (dd, J=12.00, 3.00 Hz, 1 H) 3.67 (s, 2 H) 4.18 (dd, J=9.61, 6.32 Hz, 1 H) 4.29 (dd, J=9.61, 6.00 Hz, 1 H) 4.63 (m, 1 H) 6.38 (m, 2 H) 6.74 (m, 2 H) 6.80 (dd, J=9.00, 2.40 Hz, 1 H) 7.01 (dd, J=9.15, 4.21 Hz, 1 H) 7.13 (dd, J=8.79, 2.56 Hz, 1 H) 7.16 (s, 1 H)。

実施例 3 (30)

(1-(4-((2S)-4,6-ジメチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジン-2-イル) メトキシ)-3-メチルベンゾイル)-2,5-ジメチル-1H-インドール-3-イル) 酢酸

TLC: Rf 0.57 (クロロホルム: メタノール = 9 : 1);

NMR (CDCl₃): δ 2.25 (s, 3 H) 2.28 (s, 3 H) 2.38 (s, 6 H) 2.91 (s, 3 H) 3.29 (dd, J=11.63, 6.87 Hz, 1 H) 3.39 (m, 1 H) 3.67 (s, 2 H) 4.19 (m, 1 H) 4.28 (m, 1 H) 4.66 (m, 1 H) 6.51 (m, 2 H) 6.72 (d, J=8.06 Hz, 1 H) 6.84 (m, 3 H) 7.26 (m, 1 H) 7.53 (d, J=8.24 Hz, 1 H) 7.58 (s, 1 H)。

実施例 3 (31)

(5-クロロ-1-(4-((2S)-4,6-ジメチル-3,4-ジヒドロ

—2H—1, 4-ベンズオキサジン—2-イル) メトキシ) —2-メチルベンゾイル) —2-メチル—1H-インドール—3-イル) 酢酸

TLC: Rf 0.56 (クロロホルム: メタノール=9:1);

NMR (CDCl₃): δ 2.27 (m, 9H) 2.89 (s, 3H) 3.23 (m, 1H) 3.37 (m, 1H) 3.59 (s, 2H) 4.14 (dd, J=9.70, 6.22 Hz, 1H) 4.25 (m, 1H) 4.62 (m, 1H) 6.52 (m, 2H) 6.74 (m, 2H) 6.90 (m, 3H) 7.26 (m, 1H) 7.39 (s, 1H)。

実施例 3 (32)

(1-(4-((2S)-4,6-ジメチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジン—2-イル) メトキシ) —2-メチルベンゾイル) —5-フルオロ—2-メチル—1H-インドール—3-イル) 酢酸

TLC: Rf 0.53 (クロロホルム: メタノール=9:1);

NMR (CDCl₃): δ 2.23 (s, 3H) 2.27 (s, 6H) 2.89 (s, 3H) 3.23 (dd, J=11.53, 6.59 Hz, 1H) 3.37 (m, 1H) 3.56 (s, 2H) 4.14 (dd, J=9.79, 6.13 Hz, 1H) 4.25 (m, 1H) 4.61 (m, 1H) 6.50 (m, 2H) 6.73 (m, 3H) 6.85 (d, J=2.20 Hz, 1H) 6.96 (m, 1H) 7.07 (dd, J=8.79, 2.56 Hz, 1H) 7.26 (m, 1H)。

実施例 3 (33)

(1-(4-((2S)-4,6-ジメチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジン—2-イル) メトキシ) —2-メチルベンゾイル) —2,5-ジメチル—1H-インドール—3-イル) 酢酸

TLC: Rf 0.54 (クロロホルム: メタノール=9:1);

NMR (CDCl₃): δ 2.27 (s, 3H) 2.28 (s, 6H) 2.35 (s, 3H) 2.90 (s, 3H) 3.24 (dd, J=11.44, 6.68 Hz, 1H) 3.37 (m, 1H) 3.62 (s, 2H) 4.14 (dd, J=9.98, 6.50 Hz, 1H) 4.25 (m, 1H) 4.62 (m, 1H) 6.51 (m, 2H) 6.79 (m, 5H) 7.21 (s, 1H) 7.28 (d, J=8.97 Hz, 1H)。

実施例 3 (34)

(5-クロロ—1-(4-((2S)-6-フルオロ—4-メチル—3,4-ジヒドロ—2H-1,4-ベンズオキサジン—2-イル) メトキシ) —2,5-

ジメチルベンゾイル) - 2-メチル-1H-インドール-3-イル) 酢酸

TLC: Rf 0.54 (クロロホルム: メタノール = 9 : 1);

NMR (CDCl₃): δ 2.17 (s, 3 H) 2.25 (s, 3 H) 2.32 (s, 3 H) 2.92 (s, 3 H) 3.33 (m, 1 H) 3.43 (m, 1 H) 3.68 (s, 2 H) 4.18 (dd, J=9.79, 6.32 Hz, 1 H) 4.29 (m, 1 H) 4.64 (m, 1 H) 6.39 (m, 2 H) 6.74 (m, 2 H) 6.93 (d, J=8.60 Hz, 1 H) 7.00 (m, 1 H) 7.16 (s, 1 H) 7.44 (d, J=2.01 Hz, 1 H)。

実施例 3 (35)

(1 - (4 - ((2S) - 6-フルオロ-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジン-2-イル) メトキシ) - 2, 5-ジメチルベンゾイル) - 2, 5-ジメチル-1H-インドール-3-イル) 酢酸

TLC: Rf 0.55 (クロロホルム: メタノール = 9 : 1);

NMR (CDCl₃): δ 2.17 (s, 3 H) 2.24 (s, 3 H) 2.32 (s, 3 H) 2.39 (s, 3 H) 2.90 (s, 3 H) 3.33 (m, 1 H) 3.43 (m, 1 H) 3.69 (s, 2 H) 4.17 (dd, J=9.25, 6.68 Hz, 1 H) 4.29 (m, 1 H) 4.61 (m, 1 H) 6.38 (m, 2 H) 6.74 (m, 2 H) 6.86 (m, 2 H) 7.18 (s, 1 H) 7.26 (m, 1 H)。

実施例 3 (36)

(1 - (4 - ((2S) - 6-フルオロ-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジン-2-イル) メトキシ) ベンゾイル) - 2-メチル-1H-インドール-3-イル) 酢酸

TLC: Rf 0.52 (塩化メチレン: メタノール = 9 : 1);

NMR (CDCl₃): δ 2.43 (s, 3 H) 2.91 (s, 3 H) 3.31 (dd, J=11.70, 6.90 Hz, 1 H) 3.41 (dd, J=11.70, 2.70 Hz, 1 H) 3.75 (s, 2 H) 4.19 (dd, J=9.90, 6.10 Hz, 1 H) 4.30 (dd, J=9.90, 4.80 Hz, 1 H) 4.61 (m, 1 H) 6.37 (m, 2 H) 6.74 (dd, J=8.60, 5.50 Hz, 1 H) 7.01 (m, 4 H) 7.17 (m, 1 H) 7.51 (d, J=7.70 Hz, 1 H) 7.73 (d, J=8.80 Hz, 2 H)。

実施例 3 (37)

(5-フルオロ-1 - (4 - ((2S) - 6-フルオロ-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジン-2-イル) メトキシ) ベンゾイル) - 2-メチル-1H-インドール-3-イル) 酢酸

TLC: Rf 0.48 (塩化メチレン: メタノール=9:1);

NMR (CDCl₃): δ 2.40 (s, 3 H) 2.91 (s, 3 H) 3.31 (dd, J=12.00, 6.60 Hz, 1 H) 3.42 (m, J=12.00, 3.00 Hz, 1 H) 3.70 (s, 2 H) 4.19 (dd, J=9.90, 6.10 Hz, 1 H) 4.30 (dd, J=9.90, 4.80 Hz, 1 H) 4.61 (m, 1 H) 6.38 (m, 2 H) 6.76 (m, 2 H) 6.94 (dd, J=9.00, 4.50 Hz, 1 H) 7.01 (d, J=9.00 Hz, 2 H) 7.16 (dd, J=8.90, 2.30 Hz, 1 H) 7.71 (d, J=9.00 Hz, 2 H)。

実施例 3 (38)

(5-クロロ-1-(4-((2S)-6-フルオロ-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジン-2-イル)メトキシ)ベンゾイル)-2-メチル-1H-インドール-3-イル) 酢酸

TLC: Rf 0.52 (塩化メチレン: メタノール=9:1);

NMR (CDCl₃): δ 2.41 (s, 3 H) 2.91 (s, 3 H) 3.31 (dd, J=11.70, 6.90 Hz, 1 H) 3.41 (dd, J=11.70, 2.50 Hz, 1 H) 3.71 (s, 2 H) 4.19 (dd, J=9.90, 6.00 Hz, 1 H) 4.30 (dd, J=9.90, 5.10 Hz, 1 H) 4.61 (m, 1 H) 6.38 (m, 2 H) 6.74 (dd, J=8.80, 5.50 Hz, 1 H) 6.91 (m, 2 H) 7.01 (d, J=8.80 Hz, 2 H) 7.48 (d, J=1.80 Hz, 1 H) 7.71 (d, J=8.80 Hz, 2 H)。

実施例 3 (39)

(5-フルオロ-1-(4-((2S)-6-フルオロ-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジン-2-イル)メトキシ)-2-メチルベンゾイル)-2-メチル-1H-インドール-3-イル) 酢酸

TLC: Rf 0.49 (塩化メチレン: メタノール=9:1);

NMR (CDCl₃): δ 2.30 (s, 3 H) 2.31 (s, 3 H) 2.91 (s, 3 H) 3.30 (dd, J=11.70, 6.80 Hz, 1 H) 3.41 (dd, J=11.70, 3.00 Hz, 1 H) 3.67 (s, 2 H) 4.16 (dd, J=9.90, 6.00 Hz, 1 H) 4.27 (dd, J=9.90, 6.90 Hz, 1 H) 4.60 (m, 1 H) 6.38 (m, 2 H) 6.77 (m, 3 H) 6.87 (d, J=2.20 Hz, 1 H) 7.00 (dd, J=9.00, 4.50 Hz, 1 H) 7.14 (dd, J=8.80, 2.20 Hz, 1 H) 7.31 (d, J=8.60 Hz, 1 H)。

実施例 3 (40)

(5-クロロ-1-(4-((2S)-6-フルオロ-4-メチル-3,4-

ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジン-2-イル) メトキシ) -2-メチルベンゾイル) -2-メチル-1H-インドール-3-イル) 酢酸

TLC: Rf 0.48 (塩化メチレン: メタノール=9:1);

NMR (CDCl₃): δ 2.32 (s, 6 H) 2.91 (s, 3 H) 3.30 (dd, J=11.70, 6.90 Hz, 1 H) 3.41 (dd, J=11.70, 2.50 Hz, 1 H) 3.68 (s, 2 H) 4.16 (dd, J=9.90, 6.10 Hz, 1 H) 4.27 (dd, J=9.90, 4.50 Hz, 1 H) 4.60 (m, 1 H) 6.38 (m, 2 H) 6.74 (dd, J=8.70, 5.60 Hz, 1 H) 6.79 (dd, J=8.70, 2.40 Hz, 1 H) 6.88 (d, J=2.40 Hz, 1 H) 6.93 (d, J=9.00 Hz, 1 H) 7.02 (dd, J=9.00, 2.00 Hz, 1 H) 7.31 (d, J=8.70 Hz, 1 H) 7.45 (d, J=2.00 Hz, 1 H)。

実施例 3 (41)

(1-(4-((2S)-6-フルオロ-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジン-2-イル) メトキシ) -2-メチルベンゾイル)-2, 5-ジメチル-1H-インドール-3-イル) 酢酸

TLC: Rf 0.48 (塩化メチレン: メタノール=9:1);

NMR (CDCl₃): δ 2.30 (s, 3 H) 2.33 (s, 3 H) 2.39 (s, 3 H) 2.91 (s, 3 H) 3.30 (dd, J=11.70, 6.80 Hz, 1 H) 3.41 (dd, J=11.70, 2.70 Hz, 1 H) 3.69 (s, 2 H) 4.15 (dd, J=9.90, 6.20 Hz, 1 H) 4.27 (dd, J=9.90, 5.10 Hz, 1 H) 4.59 (m, 1 H) 6.37 (m, 2 H) 6.80 (m, 5 H) 7.25 (m, 1 H) 7.32 (d, J=8.60 Hz, 1 H)。

実施例 3 (42)

(1-(4-((2S)-6-フルオロ-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジン-2-イル) メトキシ) -3-メチルベンゾイル)-2-メチル-1H-インドール-3-イル) 酢酸

TLC: Rf 0.54 (クロロホルム: メタノール=9:1);

NMR (CDCl₃): δ 2.27 (s, 3 H) 2.42 (s, 3 H) 2.91 (s, 3 H) 3.34 (dd, J=11.63, 6.87 Hz, 1 H) 3.43 (m, 1 H) 3.75 (s, 2 H) 4.20 (dd, J=9.98, 6.32 Hz, 1 H) 4.31 (m, 1 H) 4.63 (m, 1 H) 6.38 (m, 2 H) 6.73 (dd, J=8.70, 5.58 Hz, 1 H) 6.87 (d, J=8.60 Hz, 1 H) 7.03 (m, 2 H) 7.16 (m, 1 H) 7.57 (m, 3 H)。

実施例3 (43)

(1-(4-((2S)-6-フルオロ-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジン-2-イル)メトキシ)-3-メチルベンゾイル)-2,5-ジメチル-1H-インドール-3-イル) 酢酸

TLC: Rf 0.55 (クロロホルム:メタノール=9:1);

NMR (CDCl₃): δ 2.26 (s, 3H) 2.40 (s, 3H) 2.41 (s, 3H) 2.91 (s, 3H) 3.33 (m, 1H) 3.43 (m, 1H) 3.72 (s, 2H) 4.19 (dd, J=10.07, 6.22 Hz, 1H) 4.30 (m, 1H) 4.63 (m, 1H) 6.38 (m, 2H) 6.73 (dd, J=8.60, 5.49 Hz, 1H) 6.85 (m, 3H) 7.28 (m, 1H) 7.57 (m, 2H)。

実施例3 (44)

(1-(4-((2S)-4,6-ジメチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジン-2-イル)メトキシ)-2,5-ジメチルベンゾイル)-5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-3-イル) 酢酸

TLC: Rf 0.56 (クロロホルム:メタノール=9:1);

NMR (CDCl₃): δ 2.17 (s, 3H) 2.25 (s, 3H) 2.28 (s, 3H) 2.30 (s, 3H) 2.91 (s, 3H) 3.29 (dd, J=11.35, 6.59 Hz, 1H) 3.40 (m, 1H) 3.68 (s, 2H) 4.19 (dd, J=9.52, 6.59 Hz, 1H) 4.29 (m, 1H) 4.66 (m, 1H) 6.51 (m, 2H) 6.74 (m, 2H) 6.80 (m, 1H) 7.00 (m, 1H) 7.13 (m, 2H)。

実施例3 (45)

(5-クロロ-1-(4-((2S)-4,6-ジメチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジン-2-イル)メトキシ)-2,5-ジメチルベンゾイル)-2-メチル-1H-インドール-3-イル) 酢酸

TLC: Rf 0.56 (クロロホルム:メタノール=9:1);

NMR (CDCl₃): δ 2.17 (s, 3H) 2.25 (s, 3H) 2.28 (s, 3H) 2.32 (s, 3H) 2.91 (s, 3H) 3.29 (m, 1H) 3.40 (m, 1H) 3.69 (s, 2H) 4.19 (dd, J=9.52, 6.59 Hz, 1H) 4.29 (m, 1H) 4.66 (m, 1H) 6.53 (m, 2H) 6.74 (m, 2H) 6.93 (m, 1H) 7.01 (m, 1H) 7.15 (s, 1H) 7.45 (d, J=1.83 Hz, 1H)。

実施例3 (46)

(1-(4-((2S)-4,6-ジメチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジン-2-イル)メトキシ)-2,5-ジメチルベンゾイル)-2-メチル-1H-インドール-3-イル) 酢酸

TLC: R_f 0.55 (クロロホルム:メタノール=9:1);

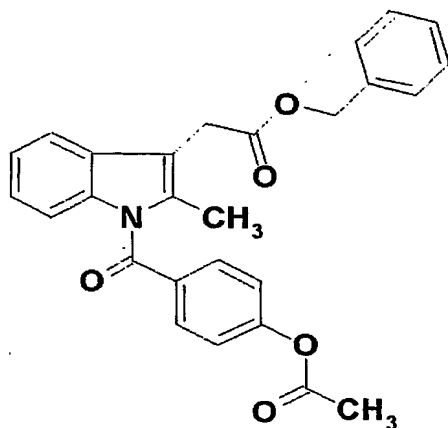
NMR (CDCl₃): δ 2.17 (s, 3 H) 2.26 (s, 3 H) 2.28 (s, 3 H) 2.34 (s, 3 H) 2.91 (s, 3 H) 3.29 (m, 1 H) 3.40 (m, 1 H) 3.72 (s, 2 H) 4.19 (dd, J=9.52, 6.59 Hz, 1 H) 4.29 (m, 1 H) 4.66 (m, 1 H) 6.52 (m, 2 H) 6.74 (m, 2 H) 7.05 (m, 2 H) 7.19 (m, 2 H) 7.48 (d, J=7.69 Hz, 1 H)。

参考例 10

ベンジル (1-(4-(アセチルオキシ)ベンゾイル)-2-メチル-1H-インドール-3-イル) アセテート

【0376】

【化86】



【0377】

参考例 9 で製造した化合物 (3.45 g) の塩化メチレン (100 mL) 溶液にベンジルトリエチルアンモニウムクロライド (281 mg) および 4-アセチルオキシベンゾイルクロライド (3.68 g) の塩化メチレン (24 mL) 溶液を加えた後、水酸化ナトリウム (2.47 g) を加え、室温で 40 分間攪拌した。反応混合物をセライトでろ過し、ろ液をそのまま次の反応に用いた。

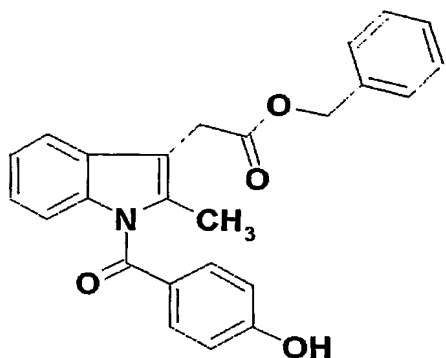
TLC: R_f 0.49 (ヘキサン:酢酸エチル=7:3)。

参考例 11

ベンジル (1-(4-ヒドロキシベンゾイル)-2-メチル-1H-インドール-3-イル) アセテート

【0378】

【化87】



【0379】

参考例10で製造したろ液にピペリジン (3.46mL) を室温に加え、室温で1.5時間攪拌した。反応混合物に2N塩酸を加え、分液した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル＝7：3) で精製し、下記物性値を有する標題化合物 (3g) を得た。

TLC: R_f 0.24 (ヘキサン：酢酸エチル＝7：3) ;

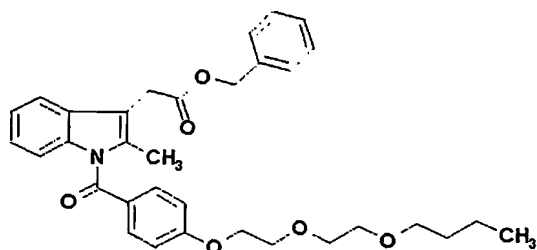
NMR (CDCl₃) : δ 7.66 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.38-7.26 (m, 5H), 7.15 (dt, J = 1.8, 7.5 Hz, 1H), 7.10-6.97 (m, 2H), 6.88 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 5.15 (s, 2H), 3.76 (s, 2H), 2.40 (s, 3H)。

実施例4

ベンジル (1-(4-(2-(2-ブトキシエトキシ)エトキシ)ベンゾイル)-2-メチル-1H-インドール-3-イル) アセテート

【0380】

【化 88】



【0381】

参考例 11 で製造した化合物 (52 mg) および 2-(2-ブトキシエトキシ) エタノール (57 mg) のテトラヒドロフラン (4 mL) 溶液に、トリフェニルホスフィン (102 mg) およびジエチル アゾジカルボキシレート (40% トルエン溶液、0.2 mL) を加え、室温にて 1 時間攪拌した。反応混合物より溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : ヘキサン = 9 : 1 → 4 : 1) にて精製して、以下の物性値を有する本発明化合物 (70 mg) を得た。

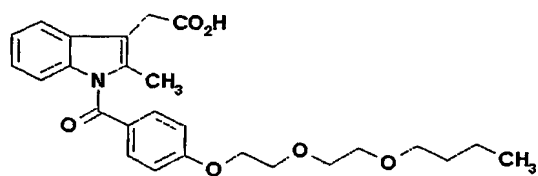
TLC : R_f 0.50 (ヘキサン : 酢酸エチル = 7 : 3)。

実施例 5

(1-(4-(2-(2-ブトキシエトキシ) エトキシ) ベンゾイル) -2-メチル-1H-インドール-3-イル) 酢酸

【0382】

【化 89】



【0383】

実施例 1 で製造した化合物の代わりに実施例 4 で製造した化合物を用いて、実施例 2 と同様の操作に付すことにより、下記物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC : R_f 0.49 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CDCl₃): δ 7.71 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.17 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.04 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.01-6.40 (m, 3H), 4.30-4.10 (m, 2H), 3.91 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.78-3.40 (m, 8H), 2.43 (s, 3H), 1.70-1.20 (m, 4H), 0.91 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

実施例 6 (1) ~ 実施例 6 (45)

参考例 9 で製造した化合物または相当するインドール誘導体、および 2- (2-ブトキシエトキシ) エタノールの代わりに相当するアルコール誘導体を用いて、参考例 10 → 参考例 11 → 実施例 4 → 実施例 2 と同様の操作に付すことにより、以下の本発明化合物を得た。

実施例 6 (1)

(1- (4- ((2S) -2-メトキシ-3- (メチル (フェニル) アミノ) プロピル) オキシ) ベンゾイル) -2-メチル-1H-インドール-3-イル) 酢酸

TLC: R_f 0.61 (クロロホルム: メタノール = 10:1);

NMR (CDCl₃): δ 7.71 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.25-7.23 (m, 2H), 7.10-6.90 (m, 5H), 6.77-6.70 (m, 3H), 6.48 (s, 1H), 4.15 (dd, J = 9.9, 4.2 Hz, 1H), 4.07 (dd, J = 9.9, 4.2 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.85 (m, 1H), 3.66 (dd, J = 15.0, 6.0 Hz, 1H), 3.55 (dd, J = 15.0, 6.6 Hz, 1H), 3.51 (s, 2H), 3.01 (s, 3H), 2.44 (s, 3H)。

実施例 6 (2)

(1- (4- (2- (2, 6-ジメチルフェニル) エトキシ) -2-メチルベンゾイル) -2-メチル-1H-インドール-3-イル) 酢酸

TLC: R_f 0.49 (クロロホルム: メタノール = 9:1);

NMR (CDCl₃): δ 7.47 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.17 (td, J = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.10-6.95 (m, 5H), 6.81 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.72 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 4.10 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 3.71 (s, 2H), 3.21 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.41 (s, 6H), 2.34 (s, 3H), 2.31 (s, 3H)。

実施例 6 (3)

(2-メチル-1-(2-メチル-4-(2-(4-メチル-2-ピリジニル)エトキシ)ベンゾイル)-1H-インドール-3-イル) 酢酸

TLC: Rf 0.49 (クロロホルム: メタノール=9:1);

NMR (CDCl₃): δ 8.44 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.71-6.94 (m, 7H), 6.75 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.62 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 4.30 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.71 (s, 2H), 3.23 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.25 (s, 3H)。

実施例 6 (4)

(1-(4-(2-(2,4-ジメトキシフェノキシ)エトキシ)-2-メチルベンゾイル)-2-メチル-1H-インドール-3-イル) 酢酸

TLC: Rf 0.49 (クロロホルム: メタノール=9:1);

NMR (CDCl₃): δ 7.48 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.22-7.14 (m, 1H), 7.10-6.86 (m, 4H), 6.80 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 6.53 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 6.40 (dd, J = 8.4, 3.3 Hz, 1H), 4.36 (s, 4H), 3.84 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.72 (s, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.32 (s, 3H)。

実施例 6 (5)

(1-(4-(2-(2-メトキシフェノキシ)エトキシ)-2-メチルベンゾイル)-2-メチル-1H-インドール-3-イル) 酢酸

TLC: Rf 0.49 (クロロホルム: メタノール=9:1);

NMR (CDCl₃): δ 7.48 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.22-7.14 (m, 1H), 7.10-6.85 (m, 7H), 6.80 (dd, J = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 4.42 (s, 4H), 3.87 (s, 3H), 3.72 (s, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.32 (s, 3H)。

実施例 6 (6)

(1-(4-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イルメトキシ)-2-メチルベンゾイル)-2-メチル-1H-インドール-3-イル) 酢酸

TLC: Rf 0.50 (クロロホルム: メタノール=9:1);

NMR (CDCl₃): δ 7.48 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.37-7.29 (m, 2H), 7.25-7.24 (m, 2H), 7.10-6.70 (m, 6H), 4.73 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 4.55 (dd, J = 9.0, 4.8 Hz, 1H), 4.21 (dd, J = 9.0, 5.4 Hz, 1H), 4.18-3.90 (m, 2H), 3.7

2 (s, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.32 (s, 3H)。

実施例 6 (7)

(1-(4-(1, 3-ベンゾジオキソール-2-イルメトキシ)-2-メチルベンゾイル)-2-メチル-1H-インドール-3-イル) 酢酸

TLC: Rf 0.50 (クロロホルム: メタノール=9:1);

NMR (CDCl₃): δ 7.48 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.24-6.94 (m, 3H), 6.92-6.84 (m, 5H), 6.79 (dd, J = 8.7, 2.1 Hz, 1H), 6.48 (t, J = 3.9 Hz, 1H), 4.33 (d, J = 3.9 Hz, 2H), 3.72 (s, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.32 (s, 3H)。

実施例 6 (8)

(2-メチル-1-(2-メチル-4-((1-メチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-2-イル)メトキシ)ベンゾイル)-1H-インドール-3-イル) 酢酸

TLC: Rf 0.50 (クロロホルム: メタノール=9:1);

NMR (CDCl₃): δ 7.54-6.48 (m, 11H), 4.26 (dd, J = 9.6, 5.7 Hz, 1H), 4.21-4.04 (m, 2H), 3.90-3.80 (m, 1H), 3.72 (s, 2H), 3.27 (dd, J = 15.3, 8.4 Hz, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.33 (s, 3H)。

実施例 6 (9)

(2-メチル-1-(2-メチル-4-(2-(3-メチル-2-ピリジニル)エトキシ)ベンゾイル)-1H-インドール-3-イル) 酢酸

TLC: Rf 0.44 (クロロホルム: メタノール=9:1);

NMR (CDCl₃): δ 8.48-8.40 (m, 1H), 7.57-7.47 (m, 2H), 7.34-6.94 (m, 5H), 6.76 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.64 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 4.37 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.71 (s, 2H), 3.30 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.26 (s, 3H)。

実施例 6 (10)

(2-メチル-1-(2-メチル-4-(2-(6-メチル-2-ピリジニル)エトキシ)ベンゾイル)-1H-インドール-3-イル) 酢酸

TLC: Rf 0.44 (クロロホルム: メタノール=9:1);

NMR (CDCl₃): δ 7.60-7.47 (m, 2H), 7.30-6.96 (m, 6H), 6.77 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.65 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 4.31 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.71 (s, 2H), 3.24 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.27 (s, 3H)。

実施例 6 (11)

(1 - (4 - (2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-2-イルメトキシ) - 2-メチルベンゾイル) - 2-メチル-1H-インドール-3-イル) 酢酸

TLC: Rf 0.44 (クロロホルム: メタノール = 9:1);

NMR (CDCl₃): δ 7.47 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.25-7.09 (m, 3H), 7.09-6.94 (m, 2H), 6.93-6.76 (m, 4H), 5.24-5.13 (m, 1H), 4.27 (dd, J = 10.2, 6.6 Hz, 1H), 4.17 (dd, J = 10.2, 4.5 Hz, 1H), 3.72 (s, 2H), 3.42 (dd, J = 15.9, 9.6 Hz, 1H), 3.16 (dd, J = 15.9, 7.5 Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.31 (s, 3H)。

実施例 6 (12)

(1 - (4 - ((2R) - 2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-2-イルメトキシ) - 2-メチルベンゾイル) - 2-メチル-1H-インドール-3-イル) 酢酸

TLC: Rf 0.44 (クロロホルム: メタノール = 9:1);

NMR (CDCl₃): δ 7.48 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.18 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.10-6.84 (m, 7H), 6.79 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 4.64-4.56 (m, 1H), 4.42 (dd, J = 11.7, 2.4 Hz, 1H), 4.35-4.18 (m, 3H), 3.71 (s, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.32 (s, 3H)。

実施例 6 (13)

(1 - (4 - (2 - (3, 4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル) エトキシ) - 2-メチルベンゾイル) - 2-メチル-1H-インドール-3-イル) 酢酸

TLC: Rf 0.44 (クロロホルム: メタノール = 9:1);

NMR (CDCl₃): δ 7.47 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.22-6.94 (m, 5H), 6.81 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.73 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 6.68-6.56 (m, 2H), 4.21 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.73 (t, J = 6.0 Hz,

2H), 3.71 (s, 2H), 3.46 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.77 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.02-1.92 (m, 2H)。

実施例 6 (14)

(2-メチル-1-(2-メチル-4-(2-(メチル(3-メチルフェニル)アミノ)エトキシ)ベンゾイル)-1H-インドール-3-イル)酢酸

TLC: Rf 0.44 (クロロホルム:メタノール=9:1);

NMR (CDCl_3): δ 7.47 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.22-7.10 (m, 2H), 7.05 (td, $J = 8.4, 1.2$ Hz, 1H), 6.97 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.80 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.72 (dd, $J = 8.4, 2.1$ Hz, 1H), 6.63-6.54 (m, 3H), 4.19 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.78 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.71 (s, 2H), 3.06 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.30 (s, 3H)。

実施例 6 (15)

(2-メチル-1-(2-メチル-4-(3-(メチル(フェニル)アミノ)プロポキシ)ベンゾイル)-1H-インドール-3-イル)酢酸

TLC: Rf 0.44 (クロロホルム:メタノール=9:1);

NMR (CDCl_3): δ 7.48 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.28-7.14 (m, 3H), 7.09-6.97 (m, 2H), 6.84 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.80-6.66 (m, 4H), 4.07 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.57 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.15-2.04 (m, 2H)。

実施例 6 (16)

(1-(2-クロロ-4-((1-エチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-2-イル)メトキシ)ベンゾイル)-5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-3-イル)酢酸

TLC: Rf 0.48 (クロロホルム:メタノール=9:1);

NMR (CDCl_3): δ 7.44 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.28-6.80 (m, 7H), 6.72-6.62 (m, 1H), 6.48 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.24-4.06 (m, 3H), 3.66 (s, 2H), 3.47-3.23 (m, 3H), 2.89 (dd, $J = 16.2, 7.2$ Hz, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.17 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H)。

実施例 6 (17)

(1-(2-クロロ-4-((2S)-1-エチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-2-イル)メトキシ)ベンゾイル)-5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-3-イル) 酢酸

TLC: Rf 0.48 (クロロホルム:メタノール=9:1);

NMR (CDCl₃): δ 7.44 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.28-6.80 (m, 7H), 6.72-6.62 (m, 1H), 6.48 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.24-4.06 (m, 3H), 3.66 (s, 2H), 3.47-3.23 (m, 3H), 2.89 (dd, J = 16.2, 7.2 Hz, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.17 (t, J = 6.9 Hz, 3H)。

実施例 6 (18)

(1-(4-(3,4-ジヒドロ-2H-1,5-ベンゾジオキセピン-3-イルメトキシ)-2-メチルベンゾイル)-2-メチル-1H-インドール-3-イル) 酢酸

TLC: Rf 0.50 (クロロホルム:メタノール=9:1);

NMR (CDCl₃): δ 7.48 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.37-6.74 (m, 10H), 4.34 (d, J = 4.2 Hz, 4H), 4.22 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 3.72 (s, 2H), 2.80-2.68 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.32 (s, 3H)。

実施例 6 (19)

(1-(4-(2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾオキサチン-2-イルメトキシ)-2-メチルベンゾイル)-2-メチル-1H-インドール-3-イル) 酢酸

TLC: Rf 0.50 (クロロホルム:メタノール=9:1);

NMR (CDCl₃): δ 7.48 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.38-6.97 (m, 7H), 6.94-6.70 (m, 3H), 4.72-4.62 (m, 1H), 4.35 (dd, J = 9.6, 4.8 Hz, 1H), 4.23 (dd, J = 9.6, 6.3 Hz, 1H), 3.72 (s, 2H), 3.28-3.15 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.33 (s, 3H)。

実施例 6 (20)

(1-(4-(1-ベンゾチエン-2-イルメトキシ)-2-メチルベンゾイル)-2-メチル-1H-インドール-3-イル) 酢酸

TLC: Rf 0.50 (クロロホルム:メタノール=9:1);

NMR (CDCl₃): δ 7.87-7.73 (m, 2H), 7.48 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.42-6.84 (m, 9H), 5.38 (s, 2H), 3.72 (s, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.33 (s, 3H)。

実施例 6 (21)

(1 - (2 - クロロ - 4 - (2, 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 2 - イルメトキシ) ベンゾイル) - 5 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) 酢酸

TLC: Rf 0.44 (クロロホルム: メタノール = 9:1);

NMR (CDCl₃): δ 7.43 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.25-7.10 (m, 4H), 7.03 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.00-6.80 (m, 4H), 5.25-5.13 (m, 1H), 4.27 (dd, J = 9.9, 6.3 Hz, 1H), 4.19 (dd, J = 9.9, 4.2 Hz, 1H), 3.66 (s, 2H), 3.43 (dd, J = 15.9, 9.3 Hz, 1H), 3.16 (dd, J = 15.9, 7.5 Hz, 1H), 2.26 (s, 3H)。

実施例 6 (22)

(1 - (2 - クロロ - 4 - ((2S) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 2 - イルメトキシ) ベンゾイル) - 5 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) 酢酸

TLC: Rf 0.44 (クロロホルム: メタノール = 9:1);

NMR (CDCl₃): δ 7.43 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.25-7.10 (m, 4H), 7.03 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.00-6.80 (m, 4H), 5.25-5.13 (m, 1H), 4.27 (dd, J = 9.9, 6.3 Hz, 1H), 4.19 (dd, J = 9.9, 4.2 Hz, 1H), 3.66 (s, 2H), 3.43 (dd, J = 15.9, 9.3 Hz, 1H), 3.16 (dd, J = 15.9, 7.5 Hz, 1H), 2.26 (s, 3H)。

実施例 6 (23)

(1 - (4 - (1, 3 - ベンズオキサゾール - 2 - イルメトキシ) - 2 - メチル ベンゾイル) - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) 酢酸

TLC: Rf 0.55 (クロロホルム: メタノール = 9:1);

NMR (CDCl₃): δ 7.81-7.74 (m, 1H), 7.62-7.55 (m, 1H), 7.48 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.44-7.30 (m, 3H), 7.18 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.07-6.90 (m, 4H), 5.39 (s, 2H), 3.71 (s, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.32 (s, 3H)。

実施例 6 (24)

(1 - (4 - ((2S) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 2 - イルメト

キシ) - 2 - メチルベンゾイル) - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル)

酢酸

TLC: Rf 0.56 (クロロホルム: メタノール = 9 : 1);

NMR (CDCl₃): δ 7.47 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.24-7.10 (m, 3H), 7.10-6.94 (m, 2H), 6.92-6.75 (m, 4H), 5.24-5.12 (m, 1H), 4.27 (dd, J = 10.5, 6.3 Hz, 1H), 4.17 (dd, J = 10.5, 4.2 Hz, 1H), 3.71 (s, 2H), 3.41 (dd, J = 15.6, 9.6 Hz, 1H), 3.16 (dd, J = 15.6, 7.2 Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.31 (s, 3H)。

実施例 6 (25)

(1 - (4 - ((2R) - 1 - エチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 2 - イル) メトキシ) - 2 - メチルベンゾイル) - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) 酢酸

TLC: Rf 0.55 (クロロホルム: メタノール = 9 : 1);

NMR (CDCl₃): δ 7.48 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.22-6.96 (m, 5H), 6.90-6.74 (m, 2H), 6.66 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.26-4.04 (m, 3H), 3.72 (s, 2H), 3.57-3.16 (m, 3H), 2.89 (dd, J = 15.3, 7.2 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.17 (t, J = 6.9 Hz, 3H)。

実施例 6 (26)

(2 - メチル - 1 - (2 - メチル - 4 - ((2R) - 1 - プロピル - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 2 - イル) メトキシ) ベンゾイル) - 1 H - インドール - 3 - イル) 酢酸

TLC: Rf 0.59 (クロロホルム: メタノール = 9 : 1);

NMR (CDCl₃): δ 7.48 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.22-6.96 (m, 5H), 6.84 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.76 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 6.64 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.45 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.25-4.02 (m, 3H), 3.71 (s, 2H), 3.35-3.12 (m, 3H), 2.90 (dd, J = 15.9, 7.8 Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.74-4.54 (m, 2H), 0.95 (t, J = 7.8 Hz, 3H)。

実施例 6 (27)

(1-(4-((2R)-1-イソプロピル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-2-イル)メトキシ)-2-メチルベンゾイル)-2-メチル-1H-インドール-3-イル) 酢酸

TLC: Rf 0.57 (クロロホルム:メタノール=9:1);

NMR (CDCl₃): δ 7.48 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.22-6.96 (m, 5H), 6.85-6.80 (m, 1H), 6.74 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 6.67 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.22-4.04 (m, 2H), 3.94-3.75 (m, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.34 (dd, J = 16.5, 9.3 Hz, 1H), 2.94 (dd, J = 16.5, 3.6 Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.30 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.24 (d, J = 6.9 Hz, 3H)。

実施例 6 (28)

(2-メチル-1-(2-メチル-4-((7-メチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-2-イル)メトキシ)ベンゾイル)-1H-インドール-3-イル) 酢酸

TLC: Rf 0.50 (クロロホルム:メタノール=9:1);

NMR (CDCl₃): δ 7.48 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.23-7.13 (m, 1H), 7.10-6.92 (m, 4H), 6.88 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.84-6.76 (m, 2H), 5.21-5.10 (m, 1H), 4.28 (dd, J = 9.9, 6.0 Hz, 1H), 4.16 (dd, J = 9.9, 5.1 Hz, 1H), 3.72 (s, 2H), 3.41 (dd, J = 15.9, 9.3 Hz, 1H), 3.18 (dd, J = 15.9, 7.2 Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.22 (s, 3H)。

実施例 6 (29)

(2-メチル-1-(2-メチル-4-(2-(2-ピリジニルオキシ)エトキシ)ベンゾイル)-1H-インドール-3-イル) 酢酸

TLC: Rf 0.50 (クロロホルム:メタノール=9:1);

NMR (CDCl₃): δ 8.20-8.14 (m, 1H), 7.64-7.56 (m, 1H), 7.48 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.23-7.15 (m, 1H), 7.10-6.96 (m, 2H), 6.94-6.86 (m, 2H), 6.84-6.78 (m, 2H), 4.72 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 4.4

0 (t, $J = 4.8$ Hz, 2H), 3.74 (s, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.32 (s, 3H)。

実施例 6 (30)

(2-メチル-1-(2-メチル-4-(2-((2-メチル-3-ピリジニル)オキシ)エトキシ)ベンゾイル)-1H-インドール-3-イル)酢酸

TLC: Rf 0.36 (クロロホルム:メタノール=9:1);

NMR (CDCl_3): δ 8.14 (dd, $J = 4.5, 1.5$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.24-7.04 (m, 5H), 6.88 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.81 (dd, $J = 8.4, 2.4$ Hz, 1H), 4.48-4.34 (m, 4H), 3.73 (s, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.33 (s, 6H)。

実施例 6 (31)

(1-(4-(2-((2-クロロ-3-ピリジニル)オキシ)エトキシ)-2-メチルベンゾイル)-2-メチル-1H-インドール-3-イル)酢酸

TLC: Rf 0.39 (クロロホルム:メタノール=9:1);

NMR (CDCl_3): δ 8.06 (dd, $J = 4.8, 1.5$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.38-6.98 (m, 6H), 6.90 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.82 (dd, $J = 8.4, 2.1$ Hz, 1H), 4.52-4.40 (m, 4H), 3.73 (s, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.33 (s, 3H)。

実施例 6 (32)

(1-(4-(2-((5-クロロ-3-ピリジニル)オキシ)エトキシ)-2-メチルベンゾイル)-2-メチル-1H-インドール-3-イル)酢酸

TLC: Rf 0.36 (クロロホルム:メタノール=9:1);

NMR (CDCl_3): δ 8.29 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 8.24 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.40-6.98 (m, 5H), 6.88 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.79 (dd, $J = 8.4, 2.4$ Hz, 1H), 4.46-4.38 (m, 4H), 3.73 (s, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.33 (s, 3H)。

実施例 6 (33)

(1-(4-(2-((6-クロロ-2-ピリジニル)オキシ)エトキシ)-2-メチルベンゾイル)-2-メチル-1H-インドール-3-イル)酢酸

TLC: Rf 0.42 (クロロホルム:メタノール=9:1);

NMR (CDCl₃): δ 7.55 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.10-6.92 (m, 4H), 6.89 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.81 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.71 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 4.38 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.72 (s, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.31 (s, 3H)。

実施例 6 (34)

(1-(4-(2-(5-クロロ-2-ピリジニル)オキシ)エトキシ)-2-メチルベンゾイル)-2-メチル-1H-インドール-3-イル) 酢酸

TLC: Rf 0.44 (クロロホルム: メタノール = 9:1);

NMR (CDCl₃): δ 8.11 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.25-6.96 (m, 3H), 6.88 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.84-6.75 (m, 2H), 4.68 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 4.37 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.72 (s, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.32 (s, 3H)。

。

実施例 6 (35)

(2-メチル-1-(2-メチル-4-(2-(6-メチル-2-ピリジニル)オキシ)エトキシ)ベンゾイル)-1H-インドール-3-イル) 酢酸

TLC: Rf 0.40 (クロロホルム: メタノール = 9:1);

NMR (CDCl₃): δ 7.48 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.34-7.12 (m, 3H), 7.09-6.95 (m, 2H), 6.78 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.69 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 6.51 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.08 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 4.50-4.44 (m, 2H), 4.44-4.35 (m, 2H), 3.71 (s, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.28 (s, 3H)。

。

実施例 6 (36)

(1-(4-(2-(2-ブトキシエトキシ)エトキシ)ベンゾイル)-2,5-ジメチル-1H-インドール-3-イル) 酢酸

TLC: Rf 0.49 (クロロホルム: メタノール = 9:1);

NMR (CDCl₃): δ 7.69 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.30-7.25 (m, 1H), 6.97 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.88-6.78 (m, 2H), 4.25-4.15 (m, 2H), 3.95-3.88 (m,

2H), 3.76-3.70 (m, 4H), 3.65-3.59 (m, 2H), 3.48 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 1.65-1.50 (m, 2H), 1.45-1.30 (m, 2H), 0.91 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

実施例 6 (37)

(1-(4-((2R)-1-エチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-2-イル)メトキシ)ベンゾイル)-2,5-ジメチル-1H-インドール-3-イル)酢酸

TLC: Rf 0.60 (クロロホルム:メタノール=9:1);

NMR (CDCl_3): δ 7.76-7.68 (m, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.12-6.94 (m, 4H), 6.87-6.82 (m, 2H), 6.66 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.47 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 4.30-4.06 (m, 3H), 3.72 (s, 2H), 3.46-3.23 (m, 3H), 2.90 (dd, $J = 15.6, 6.9$ Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 1.16 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

実施例 6 (38)

(1-(4-((2R)-1-エチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-2-イル)メトキシ)ベンゾイル)-2-メチル-1H-インドール-3-イル)酢酸

TLC: Rf 0.58 (クロロホルム:メタノール=9:1);

NMR (CDCl_3): δ 7.73 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.51 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.17 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.13-6.95 (m, 6H), 6.66 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.47 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 4.30-4.06 (m, 3H), 3.75 (s, 2H), 3.47-3.22 (m, 3H), 2.90 (dd, $J = 15.6, 7.8$ Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.17 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H)。

実施例 6 (39)

(1-(2-クロロ-4-((2R)-1-エチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-2-イル)メトキシ)ベンゾイル)-5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-3-イル)酢酸

TLC: Rf 0.58 (クロロホルム:メタノール=9:1);

NMR (CDCl_3): δ 7.44 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.22 (dd, $J = 9.0, 4.2$ Hz, 1H), 7.17-7.00 (m, 4H), 6.93 (dd, $J = 9.0, 2.4$ Hz, 1H), 6.84 (td, $J =$

9.0, 2.4 Hz, 1H), 6.67 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.48 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 4.25-4.06 (m, 3H), 3.67 (s, 2H), 3.47-3.22 (m, 3H), 2.89 (dd, $J = 15.9$, 7.5 Hz, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.17 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

実施例 6 (40)

(1-(2-クロロ-4-((2R)-1-エチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-2-イル)メトキシ)ベンゾイル)-2-メチル-1H-インドール-3-イル) 酢酸

TLC: Rf 0.60 (クロロホルム:メタノール=9:1);

NMR (CDCl_3): δ 7.51-7.41 (m, 2H), 7.25-7.02 (m, 6H), 6.92 (dd, $J = 8.4$, 2.4 Hz, 1H), 6.67 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.48 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.25-4.06 (m, 3H), 3.71 (s, 2H), 3.47-3.22 (m, 3H), 2.89 (dd, $J = 15.9$, 6.6 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.17 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H)。

実施例 6 (41)

(1-(2-クロロ-4-((2S)-6-フルオロ-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジン-2-イル)メトキシ)ベンゾイル)-5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-3-イル) 酢酸

TLC: Rf 0.60 (クロロホルム:メタノール=9:1);

NMR (CDCl_3): δ 2.25 (s, 3H) 2.91 (s, 3H) 3.30 (m, 1H) 3.40 (m, 1H) 3.64 (s, 2H) 4.17 (dd, $J=9.89$, 5.86 Hz, 1H) 4.27 (m, 1H) 4.61 (m, 1H) 6.38 (m, 2H) 6.74 (dd, $J=8.60$, 5.49 Hz, 1H) 6.83 (m, 1H) 6.95 (dd, $J=8.60$, 2.38 Hz, 1H) 7.04 (d, $J=2.38$ Hz, 1H) 7.12 (dd, $J=8.79$, 2.56 Hz, 1H) 7.22 (dd, $J=9.06$, 4.49 Hz, 1H) 7.43 (d, $J=8.60$ Hz, 1H)。

実施例 6 (42)

(1-(4-((2S)-6-フルオロ-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジン-2-イル)メトキシ)ベンゾイル)-2,5-ジメチル-1H-インドール-3-イル) 酢酸

TLC: Rf 0.60 (クロロホルム:メタノール=9:1);

NMR (CDCl_3): δ 2.40 (s, 3H) 2.41 (s, 3H) 2.91 (s, 3H) 3.30 (dd, $J=11.63$, 6.87 Hz, 1H) 3.41 (m, 1H) 3.71 (s, 2H) 4.18 (dd, $J=9.79$, 6.

13 Hz, 1 H) 4.29 (m, 1 H) 4.61 (m, 1 H) 6.37 (m, 2 H) 6.74 (dd, J=8.60, 5.49 Hz, 1 H) 6.83 (m, 2 H) 6.98 (m, 2 H) 7.27 (s, 1 H) 7.71 (m, 2 H)。

実施例 6 (43)

(1-((4-((2S)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジン-2-イル)メトキシ)フェニル)スルホニル)-1H-インドール-3-イル)酢酸

TLC: Rf 0.55 (塩化メチレン:メタノール=9:1);

NMR (CDCl₃): δ 7.97 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.86-7.74 (m, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.50 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.38-7.22 (m, 2H), 6.98-6.63 (m, 6H), 4.64-4.53 (m, 1H), 4.19 (dd, J = 9.9, 5.1 Hz, 1H), 4.10 (dd, J = 9.9, 6.0 Hz, 1H), 3.73 (s, 2H), 3.31 (dd, J = 11.7, 2.7 Hz, 1H), 3.17 (dd, J = 11.7, 6.6 Hz, 1H), 2.85 (s, 3H)。

実施例 6 (44)

(2-メチル-1-((4-((2S)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジン-2-イル)メトキシ)フェニル)スルホニル)-1H-インドール-3-イル)酢酸

TLC: Rf 0.55 (塩化メチレン:メタノール=9:1);

NMR (CDCl₃): δ 8.17 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.32-7.19 (m, 2H), 6.92-6.75 (m, 4H), 6.72-6.64 (m, 2H), 4.62-4.34 (m, 1H), 4.19 (dd, J = 9.9, 5.1 Hz, 1H), 4.09 (dd, J = 9.9, 6.0 Hz, 1H), 3.62 (s, 2H), 3.31 (dd, J = 11.7, 2.7 Hz, 1H), 3.17 (dd, J = 11.7, 6.6 Hz, 1H), 2.86 (s, 3H), 2.56 (s, 3H)。

実施例 6 (45)

(1-((4-((2S)-4,6-ジメチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジン-2-イル)メトキシ)ベンゾイル)-2-メチル-1H-インドール-3-イル)酢酸

TLC: Rf 0.27 (ヘキサン:酢酸エチル=1:1);

NMR (CDCl₃): δ 7.73 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.17 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.10-6.92 (m, 4H), 6.73 (d, J = 7.8 Hz, 1H),

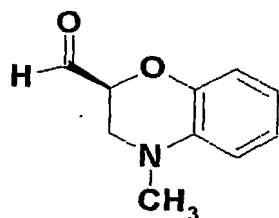
6.55-6.45 (m, 2H), 4.70-4.60 (m, 1H), 4.30 (dd, $J = 10.2, 4.8$ Hz, 1H), 4.20 (dd, $J = 10.2, 6.3$ Hz, 1H), 3.75 (s, 2H), 3.39 (dd, $J = 11.7, 2.7$ Hz, 1H), 3.26 (dd, $J = 11.7, 6.6$ Hz, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.28 (s, 3H)。

参考例 12

(2S)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジン-2-カルバルデヒド

【0384】

【化90】



【0385】

参考例 4 で製造した化合物 (500 mg) の塩化メチレン (5 mL) 溶液に、トリエチルアミン (1.2 mL) およびジメチルスルホキシド (5 mL) を加えた。反応混合物に三酸化硫黄・ピリジン錯体 (1.4 g) を加え、室温にて 2 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を水および飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=4:1→1:1) にて精製して、以下の物性値を有する標題化合物 (220 mg) を得た。

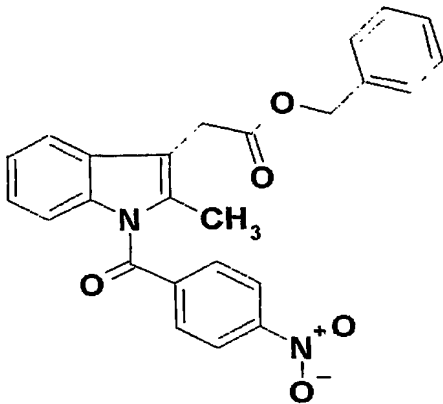
TLC: R_f 0.51 (酢酸エチル:ヘキサン=1:1)。

参考例 13

ベンジル (2-メチル-1-(4-ニトロベンゾイル)-1H-インドール-3-イル) アセテート

【0386】

【化 9 1】



【0387】

参考例 9 で製造した化合物 (1.1 g) のアセトニトリル (4 mL) - 酢酸エチル (4 mL) 溶液に、トリエチルアミン (3.4 mL)、4-ジメチルアミノピリジン (147 mg) および 4-ニトロベンゾイルクロリド (1.1 g) を加え、40℃にて 3 時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルおよび 2 N 塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を水および飽和食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を留去して、以下の物性値を有する標題化合物 (1.7 g) を得た。

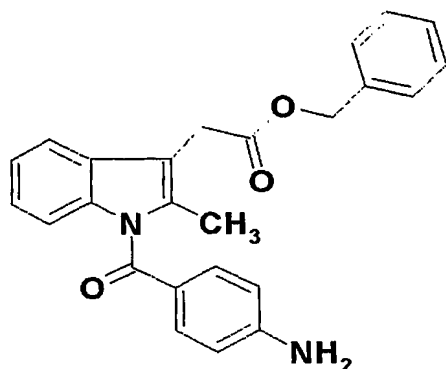
TLC: R_f 0.53 (酢酸エチル: ヘキサン = 3 : 7)。

参考例 14

ベンジル (1-(4-アミノベンゾイル)-2-メチル-1H-インドール-3-イル) アセテート

【0388】

【化92】



【0389】

参考例13で製造した化合物(1.7g)の酢酸(20mL)溶液に、鉄粉(1.1g)を加え、60℃にて3時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルにて希釈した後、セライト(登録商標)でろ過し、ろ液を濃縮した。得られた残渣を酢酸エチルにて希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水および飽和食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=7:3)にて精製した後、酢酸エチル-ヘキサンにて洗浄して、以下の物性値を有する標題化合物(1.0g)を得た。

TLC: Rf 0.18 (酢酸エチル:ヘキサン=3:7);

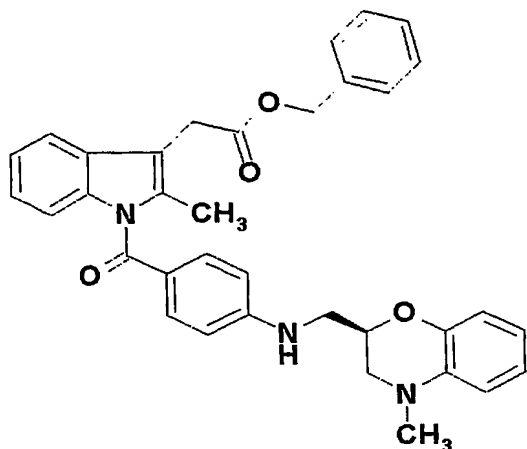
NMR (CDCl₃): δ 7.59 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.38-7.26 (m, 5H), 7.17-7.00 (m, 3H), 6.66 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 5.14 (s, 2H), 4.25-4.15 (br, 2H), 3.76 (s, 2H), 2.42 (s, 3H)。

実施例7

ベンジル (2-メチル-1-(4-((2R)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジン-2-イル)メチル)アミノ)ベンゾイル)-1H-インドール-3-イル)アセテート

【0390】

【化 9 3】



【0391】

参考例 14 で製造した化合物 (494 mg) および参考例 12 で製造した化合物 (220 mg) を塩化メチレン (6 mL) - 酢酸 (1 mL) に溶解し、室温にて 20 分間攪拌した。反応混合物にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (509 mg) を加え、室温にて 30 分間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルおよび水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水および飽和食塩水にて順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1 → 7 : 3) にて精製して、以下の物性値を有する本発明化合物 (270 mg) を得た。

TLC : R_f 0.63 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.62 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.38-7.26 (m, 5H), 7.17-7.00 (m, 3H), 6.93-6.81 (m, 2H), 6.71 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 6.63 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 5.14 (s, 2H), 4.78-4.66 (m, 1H), 4.56-4.46 (m, 1H), 3.77 (s, 2H), 3.60-3.44 (m, 2H), 3.30 (dd, J = 11.4, 2.7 Hz, 1H), 3.18 (dd, J = 11.4, 6.9 Hz, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.42 (s, 3H)

。

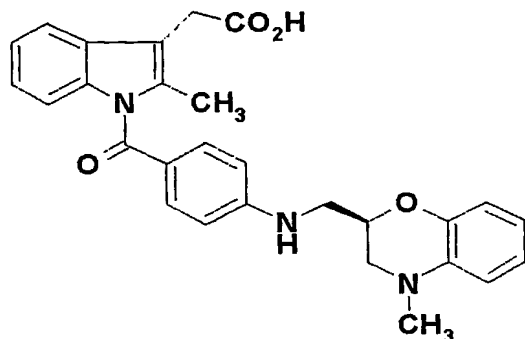
実施例 8

(2-メチル-1-(4-((2R)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジン-2-イル)メチル)アミノ)ベンゾイル)-1

H-インドール-3-イル) 酢酸

【0392】

【化94】



【0393】

実施例1で製造した化合物の代わりに、実施例7で製造した化合物を用いて、実施例2と同様の操作に付すことにより、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC: Rf 0.50 (クロロホルム: メタノール = 9:1);

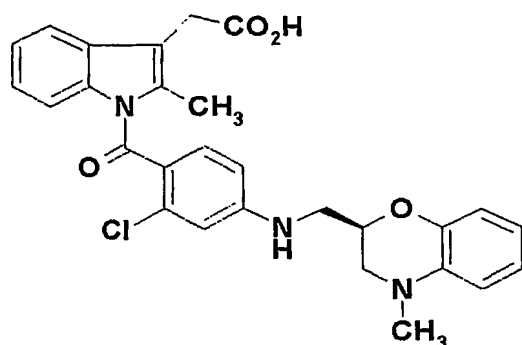
NMR (CDCl₃): δ 7.64 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.20-7.10 (m, 1H), 7.10-7.00 (m, 2H), 6.92-6.78 (m, 2H), 6.74-6.58 (m, 4H), 4.80-4.66 (br, 1H), 4.56-4.43 (m, 1H), 3.76 (s, 2H), 3.56-3.44 (m, 2H), 3.30 (dd, J = 11.4, 2.7 Hz, 1H), 3.18 (dd, J = 11.4, 6.9 Hz, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.44 (s, 3H)。

実施例9

(1-(2-クロロ-4-(((2R)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジン-2-イル)メチル)アミノ)ベンゾイル)-2-メチル-1H-インドール-3-イル) 酢酸

【0394】

【化 95】



【0395】

4-ニトロベンゾイルクロリドの代わりに相当する酸クロリドを用いて、参考例13→参考例14→実施例7→実施例8と同様の操作に付すことにより、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC: Rf 0.50 (クロロホルム: メタノール = 9:1);

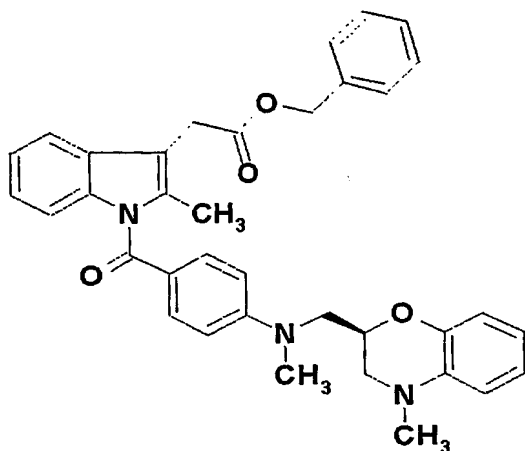
NMR (CDCl₃): δ 7.48 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.34-7.04 (m, 4H), 6.93-6.79 (m, 2H), 6.75-6.66 (m, 3H), 6.56 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 4.70-4.56 (br, 1H), 4.56-4.45 (m, 1H), 3.72 (s, 2H), 3.55-3.36 (m, 2H), 3.30 (dd, J = 11.4, 2.7 Hz, 1H), 3.17 (dd, J = 11.4, 6.6 Hz, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.36 (s, 3H)。

実施例 10

ベンジル (2-メチル-1-(4-(メチル((2R)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジン-2-イル)メチル)アミノ)ベンゾイル)-1H-インドール-3-イル) アセテート

【0396】

【化 96】



【0397】

実施例 7 で製造した化合物 (100 mg) のジメチルホルムアミド (3 mL) 溶液に、氷冷下水素化ナトリウム (8 mg) を加え、0℃にて 20 分間攪拌した。反応混合物にヨウ化メチル (0.012 mL) を加え、室温にて 1 時間攪拌した。反応混合物に水および酢酸エチルを加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を水および飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 4 : 1 → 7 : 3) にて精製して、本発明化合物 (10 mg) を得た。

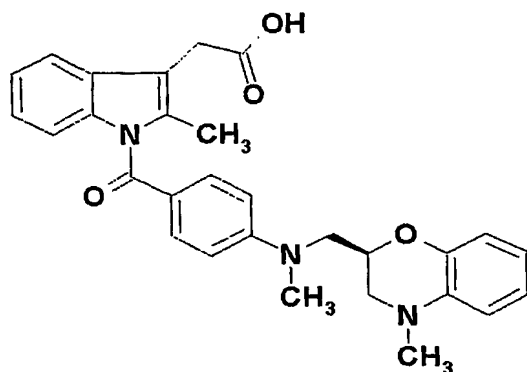
TLC : R_f 0.35 (ヘキサン：酢酸エチル = 3 : 2)。

実施例 11

(2-メチル-1-(4-(メチル((2R)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジン-2-イル)メチル)アミノ)ベンゾイル)-1H-インドール-3-イル) 酢酸

【0398】

【化 97】



【0399】

実施例 1 で製造した化合物の代わりに、実施例 10 で製造した化合物を用いて、実施例 2 と同様の操作に付すことにより、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC: R_f 0.63 (酢酸エチル: ヘキサン = 1: 1);

NMR (CDCl₃): δ 7.71-7.56 (m, 2H), 7.51 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.19-7.00 (m, 3H), 6.92-6.60 (m, 6H), 4.60-4.52 (m, 1H), 3.75 (s, 2H), 3.80-3.62 (m, 2H), 3.28 (dd, J = 11.4, 2.7 Hz, 1H), 3.16 (s, 3H), 3.06 (dd, J = 11.4, 6.0 Hz, 1H), 2.87 (s, 3H), 2.43 (s, 3H)。

【製剤例】

製剤例 1

以下の各成分を常法により混合した後打錠して、一錠中に 50 mg の標記発明化合物を含有する直径 6 mm、厚さ 2 mm、重さ 100 mg の錠剤 100 錠を得た。

- ・ (2-メチル-1-((6-((2S)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジン-2-イル)メトキシ)-3-ピリジニル)カルボニル)-1H-インドール-3-イル) 酢酸5.0 g
- ・ カルボキシメチルセルロースカルシウム (崩壊剤)0.2 g
- ・ ステアリン酸マグネシウム (潤滑剤)0.1 g
- ・ 微結晶セルロース4.7 g

製剤例 2

以下の各成分を常法により混合した後、溶液を常法により脱塵濾過後、加熱滅菌あるいは濾過滅菌し、5ml ずつアンプルに充填し、常法により凍結乾燥し、1 アンプル中 20mg の活性成分を含有するアンプル 100 本を得た。

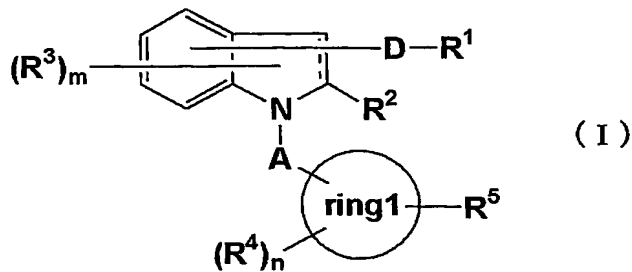
- ・ (2-メチル-1-((6-((2S)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジン-2-イル)メトキシ)-3-ピリジニル)カルボニル)-1H-インドール-3-イル) 酢酸2.0 g
- ・ マンニトール20 g
- ・ 蒸留水1000ml

【書類名】 要約書

【要約】

【構成】 一般式 (I)

【化1】



(式中、すべての記号は明細書記載通り) で示される化合物およびそれらの塩。

【効果】 一般式 (I) で示される化合物化合物は、PGD₂ 受容体に結合し拮抗するため、アレルギー性疾患 (アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎、アトピー性皮膚炎、気管支喘息、食物アレルギー等)、全身性肥満細胞症、全身性肥満細胞活性化障害、アナフィラキシーショック、気道収縮、蕁麻疹、湿疹等、痒みを伴う疾患 (アトピー性皮膚炎、蕁麻疹等)、痒みに伴う行動 (引っかき行動、殴打等) により二次的に発生する疾患 (白内障、網膜剥離、炎症、感染、睡眠障害等)、炎症、慢性閉塞性肺疾患、虚血再灌流障害、脳血管障害、自己免疫疾患、慢性関節リウマチ、胸膜炎、潰瘍性大腸炎、過敏性腸症候群等の疾患の予防および／または治療に有用である。

【選択図】 なし

認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2003-059459
受付番号	50300362476
書類名	特許願
担当官	第五担当上席 0094
作成日	平成15年 3月 7日

<認定情報・付加情報>

【提出日】 平成15年 3月 6日

次頁無

特願 2003-059459

ページ: 1/E

出願人履歴情報

識別番号

[000185983]

1. 変更年月日

1990年 9月 2日

[変更理由]

新規登録

住所

大阪府大阪市中央区道修町2丁目1番5号

氏名

小野薬品工業株式会社

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☒ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.